

CONTENIDO

ACTA No. 26 DE 2024	3
ORDEN DEL DÍA	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	3
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS	4
3.1.1. Medicamentos de síntesis	4
3.1.1.1. PIQRAY® ALPELISIB 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS	4
3.1.1.2. PROVOCHOLINE®	6
3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)	7
3.2.1. PIN PARA IG	7
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	8
3.4.1. Medicamentos de síntesis	8
3.4.1.1. ATROVENT® SOLUCIÓN PARA INHALAR	8
3.4.1.2. TRELEGY ELLIPTA® 200MCG FLUTICASONA / 62.5MCG UMECLIDINIO / 25 MCG VILANTEROL POLVO PARA INHALACIÓN	9
3.4.1.3. DECAPEPTYL® 11.25MG	11
3.4.1.4. SINUTAB PLUS	15
3.4.1.5. TAGRISSO® 40 mg	18
3.4.1.6. TAGRISSO® 80 mg	20
3.4.1.7. GELOFUSINE® ISO 4%	22
3.4.1.8. CABOMETYX® 20mg, CABOMETYX® 40mg, CABOMETYX® 60mg	32
3.4.1.9. DELSTRIGO® TABLETAS RECUBIERTAS	33
3.4.2. Medicamentos biológicos	35
3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg	35
3.4.2.2. REBLOZYL®	63
3.4.2.3. NPLATE® 250 mcg	65
3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	67
3.5.1. RHOPHYLAC® 300	67
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	71
3.6.1. CIMAVAX® EGF	71
3.6.2. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS	74
3.8. ACLARACIONES	78
3.8.1. URO-VAXOM® CAPSULAS	78
3.8.2. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS	79
3.8.3. MYAKEPT 11,3 MG POLVO PARA RECONSTRUIR A SOLUCION INYECTABLE ..	82
3.8.4. NGENLA® 60 mg Solución para Inyección	84
3.8.5. ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS	87
3.8.6. VERZENIO 50 MG, VERZENIO 150 MG	88
3.8.7. TYVASO® 0,6 MG/ML AMPOLLA	111
3.8.8. OPDUALAG®	119

3.8.9	KISQALI® 200mg TABLETAS RECUBIERTAS	120
3.8.10	AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA.....	135
3.9.	UNIRS	143
3.9.1.	NUSINERSEN (SPINRAZA ®12 mg SOLUCION INYECTABLE)	143
3.9.2.	IFOSFAMIDA (Holoxan ®, Uromida®, Ifosfamida polvo liofilizado para inyección.) 144	
3.9.3.	DOXORUBICINA (DOXOPEG ®, LIPODOX - SUN ® DIXOL®)	152

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 26 DE 2024

**SESIÓN ORDINARIA DEL 28, 29, 30, 31 DE OCTUBRE Y 1, 5 Y 6 DE NOVIEMBRE DE 2024
RECURSOS DE REPOSICIÓN, CONSULTAS Y DEPURACIÓN**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**
 - 3.9. UNIRS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez

Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. PIQRAY® ALPELISIB 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199789
Radicado : 20211057140 / 20211226996 / 20231191993
Fecha : 19/07/2023
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora, lo siguiente:

1. Que se conceda el presente recurso de reposición y que las consideraciones científicas en las que se sustenta sean referidas a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas,

Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) para su correspondiente evaluación.

2. Que la evaluación farmacológica del medicamento Piqray® (sustancia activa: alpelisib), así como el prospecto y la declaración sucinta, sean aprobados. Asimismo, que la Honorable Comisión Revisora recomiende que se declare a la sustancia activa alpelisib como una nueva entidad química conforme a lo estipulado en el Decreto 2085 de 2002.
3. Que como consecuencia de lo que antecede, se revoque el Artículo primero de la Resolución No. 2023029620 del 05 de julio de 2023 y que se emita la resolución correspondiente de aprobación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231191993 se solicita recurso de reposición a la Resolución No 2023029620 del 05 de julio de 2023, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación del registro sanitario para el principio activo alpelisib tableta recubierta de 300 mg.

El interesado en el recurso afirma que la supervivencia sin progresión (SSP) es la variable principal adecuada para esta etapa del tratamiento ya que *“los sujetos que tienen un cáncer incurable potencialmente mortal con una mutación en PIK3CA (un factor de pronóstico negativo), la prolongación de la mediana de SSP de 5,7 meses (IC del 95%: 3,7-7,4) en el grupo del placebo más fulvestrant a 11,0 meses (IC del 95 %: 7,5-14,5) en el grupo de alpelisib más fulvestrant representa un beneficio clínicamente importante porque el retraso considerable de la progresión del cáncer permite aplazar la quimioterapia posterior, que es potencialmente tóxica”*.

Reiteran que *“Se observó un incremento numérico de 7,9 meses en la mediana de SG a favor del grupo de alpelisib, siendo de 39,3 meses (IC 95%: 34,1-44,9) en el grupo de alpelisib más fulvestrant frente a 31,4 meses (IC 95%: 26,8-41,3) en el grupo de placebo más fulvestrant (HR= 0,86; IC 95%:0,64-1,15; p unilateral = 0,15). No se cruzó el límite de eficacia intermedio de O’Brien-Fleming preespecificado ($p \text{ unilateral} \leq 0,0161$)”*.

También afirman que ellos no consideran al grupo PIK3CA un subgrupo si no una cohorte del estudio con poder estadístico completo cuyo resultado constituye la variable principal del estudio programado desde el principio.

El interesado afirma que el perfil toxicológico y de tolerabilidad del alpelisib en combinación con fulvestrant se considera manejable, con resolución de la mayoría de los eventos adversos ante la interrupción o modificación de la dosis de alpelisib o el tratamiento médico apropiado, que no conlleva en la mayoría de los casos a suspensión del tratamiento.

Los eventos adversos de especial interés (EAEI) de mayor incidencia para alpelisib son toxicidad gastrointestinal, hiperglucemia y erupción cutánea (rash). El 75,4% de los sujetos presentó toxicidad gastrointestinal que dio lugar a la suspensión permanente del

medicamento del estudio en el 2,8% de los sujetos por diarrea. La hiperglucemia se ha notificado en el 65,8% de los sujetos con una discontinuación del tratamiento debido a este evento adverso en el 6.7% de los pacientes aleatorizados al brazo de alpelisib. Se notificó la aparición de erupción o rash en el 53,9% de los pacientes del grupo de alpelisib más fulvestrant y la discontinuación permanente de alpelisib debido a este evento adverso disminuyó del 4.2% al 3.5% gracias al uso de tratamiento profiláctico con antihistamínicos.

El ultimo puntaje en la escala de beneficio clínico de ESMO para esta molécula es de 2 ya que los datos maduros sólo mejoran la SLP, pero no la SG ni la calidad de vida. Las moléculas con beneficio clínico relevante tienen puntaje de 4 y 5.

Por toda la anterior, la Sala reafirma que, si bien en el estudio principal SOLAR-1 se encontraron datos favorables en sobrevida libre de progresión, no se encuentra un beneficio claro en sobrevida global o calidad de vida, por lo que ratifica el concepto emitido en el Acta No. 09 DE 2022 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1 y el Acta No. 8 del 2024, numeral, 3.1.1.3 y 3.1.1.4.

3.1.1.2 PROVOCHOLINE®

Expediente : 20205710
Radicado : 20211130294 / 20211166432 / 20221068719 / 20221177137 / 20221177462 / 20241016970
Fecha : 26/01/2024
Interesado : Masters Pharmaceuticals Limited

Composición: Cloruro de metacolina: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, 1600 mg.

Forma farmacéutica: Polvo para solución para inhalación por nebulizador

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

PROVOCHOLINE® está indicado para el diagnóstico de la hiperreactividad de las vías aéreas bronquiales en pacientes sin asma clínicamente aparente.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora lo siguiente:

- a. Revoque la Resolución No. 2023061082 de 28 de diciembre de 2023 en su artículo primero en la cual se decide “NEGAR la solicitud de Evaluación Farmacológica”.

Que, en consecuencia,

- b. Se solicita que en su lugar se acojan a la recomendación de comisión revisora y se apruebe la solicitud de evaluación farmacológica.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada para evaluar el recurso de reposición, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos se permite aclarar que aprobó la evaluación farmacológica del producto de la referencia en el *ACTA No. 09 DE 2023 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.1.1.5*, pero ratifica que no encuentra argumentos para incluir al producto en el listado de vitales no disponibles, por cuanto es un medicamento únicamente para uso diagnóstico, visto que no cumple con lo estipulado en el artículo 2 del Decreto 481: “Es un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes”.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. PIN PARA IG

Expediente : 20238061
Radicado : 20221212773 / 20231162169 / 20241117555 / 20241144353
Fecha : 12/06/2024
Interesado : Pinnacle Access Solutions SAS

Composición:

Cada ml contiene 50 mg de Inmunoglobulina Humana normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable para uso intravenoso

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 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).

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora que se revoque íntegramente la Resolución 2024022756 del 22 de mayo de 2024 por medio de la cual se niega el registro sanitario para el producto PIN PARA IG®.

1. En consecuencia, procedan a CONCEDER registro sanitario para el producto PIN PARA IG.

En caso de que la Dirección confirme la decisión de negar el Registro Sanitario, se solicita fundamentar de fondo tal decisión, con base en los argumentos expuestos en el presente recurso de reposición.

CONCEPTO: Revisada la documentación de evaluación de recurso de reposición allegado por el interesado en la cual solicita que se revoque íntegramente la Resolución 2024022756 del 22 de mayo de 2024, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 ATROVENT® SOLUCIÓN PARA INHALAR

Expediente : 1980804
Radicado : 20201013677 / 20211202964
Fecha : 05/10/2021
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada mL de solución para inhalación contiene 0,25 mg de Bromuro de ipratropio

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: (Del Registro)

Broncodilatador

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011195 emitido mediante Acta No.07 de 2020 numeral 3.4.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante los radicados No 20201013677 / 20211202964 correspondiente al producto Atrovent® solución para inhalar, que contiene por cada mL 0,25 mg de Bromuro de ipratropio, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto No. 2021011195 emitido mediante Acta No. 07 de 2020 numeral 3.4.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

En cuanto a los requerimientos de *“Aclarar la solicitud presentada en cuanto al uso propuesto en asma como medicamento de primera línea, toda vez que el interesado no allega los estudios clínicos que sustenten su uso como monoterapia de mantenimiento en asma o dejar claro en la indicación que es adicional al uso de agonistas $\beta 2$ adrenérgicos cuando no ha habido respuesta a estos”* y *“Aclarar la solicitud con relación a su indicación en terapia de mantenimiento, puesto que la Sala considera inconveniente esta indicación considerando la forma de administración (nebulizadores), el interesado se acoge al concepto del Acta No 05 de 2021, numeral 3.4.1.1. para el producto Atrovent® solución para inhalar, allega información para prescribir CCDS Nro. 0260-01 del 28 de julio de 2015 e Inserto No. 20150728; por lo anterior, la Sala considera que satisface los requerimientos, por tanto, recomienda aprobar las indicaciones solicitadas así:*

ATROVENT® está indicado en:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida bronquitis crónica y enfisema.
- Terapia complementaria en los casos de exacerbaciones severas o moderadas de asma que no respondan adecuadamente al uso de agonistas $\beta 2$.

Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) que responden a los esteroides.

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

3.4.1.2. TRELEGY ELLIPTA® 200MCG FLUTICASONA / 62.5MCG UMECLIDINIO / 25 MCG VILANTEROL POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20198340
Radicado : 20211038397 / 20211169723 / 20231183833
Fecha : 12/07/2023
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada dosis predispensada contiene: 200 µg de furoato de fluticasona, 62.5 µg de umeclidinio (equivalente a 74.2 µg de bromuro de umeclidinio) y 25 µg de vilanterol (equivalente a 40 µg de trifenato de vilanterol). Esto equivale a una dosis administrada de 184 µg de furoato de fluticasona, 55 µg de umeclidinio, 22 µg de vilanterol.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones:

TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora que REVOQUE el ARTÍCULO PRIMERO de la Resolución 2023029619 de 5 de Julio de 2023 y notificada el 05 de Julio de 2023, mediante el cual se niega la solicitud de registro sanitario para el producto TRELEGY ELLIPTA 200mcg/62.5mcg/25mcg, basado en la negación de las indicaciones para el producto de la referencia emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos en el Acta 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3 relacionado con la evaluación farmacológica del producto.

Y en su lugar se apruebe la solicitud de registro sanitario para el producto TRELEGY ELLIPTA 200mcg/62.5mcg/25mcg y la solicitud de aprobación de Inserto e Información para prescribir versión GDS09/IP10 de 04 de marzo de 2020, solicitados a través del radicado 20211169723 del 24 de agosto de 2021, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso con el fin de que se revoque el artículo primero de la Resolución 2023029619 de 5 de Julio de 2023 y notificada el 05 de Julio de 2023, mediante el cual se niega la solicitud de registro sanitario para el producto TRELEGY ELLIPTA 200 mcg/62.5 mcg/25 mcg, basado en la negación de las indicaciones emitida en el Acta 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3 relacionada con la evaluación farmacológica del producto y en su lugar se apruebe la solicitud de registro sanitario para el producto TRELEGY ELLIPTA 200 mcg/62.5 mcg/25 mcg y la solicitud de aprobación de inserto e información para prescribir versión GDS09/IP10 de 04 de marzo de 2020, solicitados a través del Radicado 20211169723 del 24 de agosto de 2021, para el producto de la referencia, en la indicación: *“Trelegy Ellipta 200/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. Trelegy Ellipta no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo”*.

El interesado adjuntó 16 publicaciones referidas a los estudios evaluados inicialmente. La revisión sistemática adjunta contiene el ensayo clínico fundamental CAPTAIN (NCT02924688) del producto de la referencia, sobre el cual la Sala ya conceptuó en el Acta 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3.

Asimismo, de los estudios de mundo real adjuntos, los pacientes que inician el tratamiento con furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol (FF/UMEC/VI) 100/62,5/25 mcg (concentración que no corresponde al producto de la referencia) experimentarían una reducción de las exacerbaciones relacionadas con el asma. Y con respecto al potencial de mejora de la adherencia al tratamiento por parte del producto de referencia, las tasas de adherencia y continuidad siguen siendo relativamente bajas y disminuyeron a lo largo de 12 meses de tratamiento con FF/UMEC/VI 100/62,5/25 mcg (concentración que no corresponde al producto de la referencia). Una de las razones descritas en la revisión sistemática adjunta es que los pacientes pueden adherirse menos intencionalmente porque experimentan efectos secundarios o perciben poco beneficio.

Analizada la información allegada, la Sala considera que no desvirtúa lo ya conceptuado. Por lo tanto, recomienda ratificar el concepto de negación emitido en el Acta No. 01 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3.

3.4.1.3. DECAPEPTYL® 11.25MG

Expediente : 19953802
Radicado : 20241026347
Fecha : 06/02/2024
Interesado : DEBIOPHARM RESEARCH & MANUFACTURING S.A

Composición: Triptorelina Pamoato 15,5 mg equivalente a Triptorelina 11,25 mg

Forma farmacéutica: Polvo en microgranulos de liberación prolongada para reconstituir en suspensión inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis.
Tratamiento de la pubertad precoz.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 2 Ene 2024 allegado mediante radicado 20241026347
- IPP Versión 2 Ene 2024 allegado mediante radicado 20241026347

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante

Radicado 20241026347 se solicita evaluación farmacológica para modificación de indicaciones para triptorelina, Polvo en microgránulos de liberación prolongada para reconstituir en suspensión inyectable por 11.25 mg (Decapeptyl® 11.25 mg).

Las indicaciones aprobadas actualmente son: 1) tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis y 2) tratamiento de la pubertad precoz; las nuevas Indicaciones solicitadas son: 1) tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis; también está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia y 2) pubertad precoz central: tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los Niños). También solicita modificación de dosificación, precauciones y advertencias y aprobación de inserto e información para prescribir, Versión 2 Ene 2024.

Informa que el objetivo de la solicitud es reflejar el contexto de ejercicio actual de la medicina y cumplir con las pautas clínicas internacionales, europeas y nacionales. Presenta datos de publicaciones que reportan que tratamiento con terapia de privación androgénica (una opción es triptorelina) en adición a radioterapia prolonga la sobrevida respecto al tratamiento con radioterapia sola y que el tratamiento de privación androgénica prolongado (3 años) mejora la sobrevida respecto al tratamiento corto (6 meses).

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis. También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata Hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

Pubertad precoz central tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los Niños).

Nueva Dosificación / grupo etario:

Cáncer de próstata

La dosis habitual es una inyección intramuscular única de Decapeptyl® 3,75 mg una vez cada 4 semanas ó de 11,25 mg una vez cada 12 semanas con control médico. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

Los preparados Decapeptyl® 3,75 mg y 11,25 mg sólo deben ser utilizados por médicos o personal médico.

El lugar de la inyección debe ser modificarse periódicamente.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, no castrados quirúrgicamente, que reciben triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los estudios clínicos han demostrado el beneficio de la adición de acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis androgénica, o de enzalutamida, un inhibidor del receptor androgénico, a los análogos de la GnRH como triptorelina.

Endometriosis

En la endometriosis, el tratamiento es una inyección de Decapeptyl® 3.75 mg una vez al mes (cada 4 semanas). Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En las mujeres, el tratamiento comienza durante la fase folicular temprana. El tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses. No se aconseja un segundo tratamiento con Decapeptyl mensual o con otro análogo de la GnRH. En pacientes tratadas con análogos de la GnRH para endometriosis, se ha demostrado que la adición de una terapia complementaria (ABT – add-back therapy – un estrógeno y un progestágeno) reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores. Por tanto, si resulta adecuado, debe coadministrarse ABT junto con el análogo de la GnRH, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios asociados a cada tratamiento.

Fibromas uterinos

No se aconseja un segundo tratamiento con Decapeptyl® o con otro medicamento del mismo grupo.

Cáncer de mama

Una inyección intramuscular de Decapeptyl® 3.75 mg cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

Pubertad precoz

Por lo general, una inyección intramuscular profunda de Decapeptyl® 3.75 mg cada cuatro semanas ó de 11,25 mg cada 12 semanas.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de Decapeptyl® en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con Decapeptyl® debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

Nuevas Precauciones o Advertencias:

Reacciones alérgicas:

Poco después de la inyección de Decapeptyl® se observaron algunas reacciones alérgicas raras. Se describieron casos raros de shock anafiláctico y edema angioneurótico tras la

administración de triptorelina. Llegado el caso, interrumpir inmediatamente el tratamiento de Decapeptyl® y tomar las medidas correspondientes.

Problemas de humor/Depresión

Por lo tanto, los pacientes que sufren depresión (incluso en su anamnesis) deben ser supervisados de cerca durante el uso de Decapeptyl®.

Apoplejía hipofisaria:

Se diagnosticó un adenoma hipofisario en la mayoría de estos casos, los que se produjeron dentro de las 2 semanas y algunos dentro de la hora posterior a la primera inyección. La apoplejía hipofisaria se manifestó mediante cefaleas súbitas, vómitos, alteraciones visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y a veces colapso cardiovascular.

Hipertensión intracraneal idiopática

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebri) en pacientes pediátricos que reciben triptorelina. Debe advertirse a los pacientes de la aparición de signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, como cefalea intensa o recurrente, alteraciones de la visión y acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, se debe considerar la interrupción del tratamiento con triptorelina.

Se han notificado convulsiones con análogos de la GnRH, especialmente en mujeres y niños. Algunos de estos pacientes presentaban factores de riesgo de convulsiones (como antecedentes de epilepsia, tumores intracraneales o medicación conjunta con fármacos conocidos por presentar un riesgo de reacciones convulsivas). Pero también se han notificado convulsiones en pacientes en ausencia de tales factores de riesgo.

Cáncer de próstata:

Durante las primeras semanas del tratamiento debe realizarse un seguimiento atento, sobre todo en pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción del tracto urinario

La terapia con privación androgénica puede prolongar el intervalo QT:

En pacientes con historia o factores de riesgo para la prolongación QT y en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección Interacciones), antes de iniciar el tratamiento con Decapeptyl® trimestral los médicos deben evaluar el perfil de beneficio/riesgo, incluyendo el potencial de Torsades de pointes.

Adicionalmente, de los datos epidemiológicos, se ha observado que los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (p.ej. intolerancia a la glucosa, hígado graso)

Osteoporosis/densidad ósea:

En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de un bifosfonato en combinación con un agonista de la GnRH puede disminuir la pérdida mineral ósea. Se necesita una atención especial para los pacientes que presentan factores de riesgo adicionales de osteoporosis (como un abuso crónico de alcohol, tabaquismo, desnutrición).

Se ha informado un aumento del número de linfocitos

Pubertad precoz

En las niñas, la estimulación ovárica inicial al comienzo del tratamiento seguida por el retiro del estrógeno inducido por el tratamiento, puede conducir, en el primer mes, a hemorragia vaginal de intensidad leve a moderada. Tras la discontinuación del tratamiento tendrá lugar el desarrollo de las características de la pubertad.

La información con respecto a la futura fertilidad aún es limitada. En la mayoría de las niñas, las menstruaciones regulares comenzarán por lo general un año después de la finalización.

El deslizamiento de la epífisis femoral capital puede observarse después del retiro del tratamiento con el agonista GnRH. La teoría sugerida es que las bajas concentraciones de estrógeno durante el tratamiento con el agonista GnRH debilitan la placa epifisaria. El incremento en la velocidad del crecimiento después de la detención del tratamiento resulta subsecuentemente en una reducción de la fuerza cizallamiento necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

Influencia sobre los métodos de diagnóstico

La triptorelina en dosis terapéuticas provoca una supresión del sistema hipofiso-gonadal. Habitualmente la función normal se restablece al interrumpir del tratamiento.

Mujeres

Antes de comenzar un tratamiento con Decapeptyl® 3.75 mg, debe excluirse cualquier eventual embarazo.

Endometriosis

El análogo de la GnRH no se recomienda en pacientes menores de 18 años. Debe prestarse especial atención a las mujeres adolescentes y jóvenes (especialmente menores de 16 años) que pueden no haber alcanzado la máxima densidad ósea.

En pacientes tratadas con análogos de la GnRH para la endometriosis, se ha demostrado que la adición de ABT (un estrógeno y un progestágeno) reduce la pérdida de densidad mineral y los síntomas vasomotores (para más información, véase la sección "Posología, dosificación y modo de administración").

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS09/IPI10 del 04 de marzo de 2020 y la información para Prescribir Versión GDS09/IPI10 del 04 de marzo de 2020 allegados mediante Radicado No. 20211169723.

3.4.1.4 SINUTAB PLUS

Expediente : 20067026
Radicado : 20211155382
Fecha : 6/08/2021
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene: Fenilefrina clorhidrato 5 mg, Paracetamol (Acetaminofén) 500 mg, Clorfeniramina maleato 2 mg.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Alivio a los síntomas en los procesos catarrales o gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 2, allegado mediante radicado 20211155382

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 la modificación de indicaciones, precauciones y advertencias y la aprobación de la información de inserto, Versión 2, allegado mediante Radicado 20211155382, para el medicamento Sinutab Plus, principios activos fenilefrina clorhidrato 5 mg, paracetamol (acetaminofén) 500 mg, clorfeniramina maleato 2 mg, en las indicaciones modificadas: *“Alivio a los síntomas en los procesos gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones, precauciones y advertencias para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones:

Alivio a los síntomas en los procesos gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones y advertencias especiales: Contiene Paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos.

Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial o resfriado acompañado con secreción excesiva; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si los síntomas persisten, empeoran o nuevos síntomas aparecen, suspenda su uso, consultar un médico y evaluar la situación clínica. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico.

Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos.

Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada. Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo.

Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, diabetes, dificultad para orinar y/o agrandamiento de próstata, no deben tomar este medicamento a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Mantenga fuera del alcance de los niños. si los síntomas persisten, empeoran o nuevos síntomas aparecen, suspenda su uso y consulte a su médico.

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 30°C. venta libre. contraindicado en menores de 12 años.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. Los síntomas o signos de sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, necrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia, aumento del tamaño del hígado y dolor a la palpación, palidez, sudoración, cansancio y alteraciones de los exámenes de laboratorio. Adicionalmente, una sobredosis puede acompañarse de disminución o aumento de la actividad cerebral (nervosismo, ansiedad, inquietud, mareo y temblor), convulsiones, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, elevación de la temperatura corporal, dilatación de la pupila, sofocos, fiebre, sequedad de boca, retención urinaria, disminución de los ruidos intestinales, arritmias taquicardia, palpitaciones, hipotensión o hipertensión, vómito, dolor de cabeza (un posible síntoma de hipertensión), hemorragia cerebral y parestesia. Raramente se puede desarrollar lesión muscular e insuficiencia renal en pacientes con agitación prolongada, coma o convulsiones. En caso de una sobredosis, busque ayuda médica o consulte con un centro de intoxicación inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental aún en ausencia de signos o síntomas de intoxicación. El uso de n-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en la reducción de morbilidad en casos de sobredosis de paracetamol cuando es utilizada precozmente en el curso de tratamiento de la sobredosis.

Asimismo, la Sala recomienda no aprobar el inserto versión 2 por las siguientes razones:

- Eliminar, por ser innecesario, el siguiente texto que aparece en la parte superior del mismo: *“Alivia los síntomas de CONGESTIÓN Y GRIPE: Congestión Nasal, Malestar General, Dolor de Cabeza, Fiebre, Flujo Nasal y Estornudo”*
- Corregir en indicaciones el error ortográfico “secreción nasal”.

3.4.1.5 TAGRISSO® 40 mg

Expediente : 20135473
Radicado : 20231327990
Fecha : 12/12/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 47.7 mg equivalentes a osimertinib 40 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-003804726 v8.0, allegado mediante radicado 20231327990
- IPP Versión clave 2-2023 Doc ID-003804731 v9.0, allegado mediante radicado 20231327990

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231327990 se solicita modificación de indicaciones, dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas, asimismo aprobación de información para prescribir Clave 2-2023 Doc ID003804731 v9.0 e inserto para el paciente Versión Doc

ID-003804726 v8.0. para osimertinib tabletas recubiertas de 40 mg (Tagrisso®), medicamento que tiene aprobada las siguientes indicaciones: 1) El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R); 2) El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) y 3) El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI. La nueva indicación solicitada es: “en combinación con Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R)”.

El respaldo para el uso de osimertinib en esta indicación se basa en los datos de eficacia, seguridad y farmacocinética del estudio NCT04035486 (FLAURA2, D5169C00001, Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC), además de los datos de seguridad y farmacocinética del programa de desarrollo clínico; este es un estudio internacional en curso de fase III, abierto, donde se asignaron aleatoriamente 577 pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado con mutación EGFR (delección del exón 19 o mutación L858R) que no habían recibido previamente tratamiento para la enfermedad avanzada, para recibir osimertinib (80 mg una vez al día) con quimioterapia (pemetrexed [500 mg/m² de superficie corporal] más cisplatino [75 mg/m²] o carboplatino) o para recibir osimertinib en monoterapia (80 mg una vez al día). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

Como resultado se encontró que la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 25.5 meses para el grupo que recibió terapia combina versus 16.6 meses para el grupo que recibió solo osimertinib HR: 0,62 (IC 95 % 0,49 - 0,79) P < 0,001; a los 24 meses el 57 % (IC del 95 % 50 - 63) de los pacientes del grupo de quimioterapia con osimertinib y el 41 % (IC del 95 % 35 a 47) de los del grupo de osimertinib estaban vivos y sin progresión. La (SLP) evaluada según una revisión central independiente ciega fue consistente con el análisis primario (cociente de riesgo, 0,62; IC del 95 %, 0,48 - 0,80). Se observó una respuesta objetiva (completa o parcial) en el 83% de los pacientes del grupo de quimioterapia con osimertinib y en el 76% de los del grupo de osimertinib solo; la duración media de la respuesta fue de 24,0 meses (IC del 95%: 20,9 a 27,8) y 15,3 meses (IC del 95%: 12,7 a 19,4), respectivamente. El análisis interino de sobrevida global realizado en el momento del análisis primario de PFS (corte de datos 3 de abril de 2023) tenía una madurez del 26,8%, se reporta HR: 0,9 (IC95% 0,54, 1,51; p=0,52).

Los datos de sobrevida global son inmaduros, han fallecido 71 pacientes en el grupo que recibió terapia combinada versus 78 en los que recibieron monoterapia con osimertinib.

El 37.7% de los pacientes que recibieron terapia combinada presentaron eventos adversos serios versus 19.3% de los que recibieron monoterapia con osimertinib, presentaron eventos adversos que tuvieron como desenlace la muerte el 6.5% versus 2.5% respectivamente.

La Sala considera que la información allegada permite concluir que la terapia de osimertinib con quimioterapia basada en platino produce un efecto favorable en sobrevida libre de progresión y otras variables subrogadas en comparación con la monoterapia con osimertinib en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R), beneficio que no es sustancial; existe incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global; hay un mayor número de eventos adversos de importancia clínica que pueden afectar negativamente la calidad de vida; por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente datos más maduros del efecto en sobrevida global y los resultados en las evaluaciones de calidad de vida que permitan disminuir la incertidumbre en la valoración del balance beneficio-riesgo.

3.4.1.6 TAGRISSO® 80 mg

Expediente : 20118029
Radicado : 20231327995
Fecha : 12/12/2023
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene osimertinib mesilato 95.4 mg equivalentes a osimertinib 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Tagrisso® (osimertinib) está indicado para:

- El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).
- El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGFR TKI.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-003804726 v8.0, allegado mediante radicado 20231327995
- IPP Versión clave 2-2023 Doc ID-003804731 v9.0, allegado mediante radicado 20231327995

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231327995 se solicita modificación de indicaciones, dosificación, precauciones y advertencias y reacciones adversas, asimismo aprobación de información para prescribir Clave 2-2023 Doc ID003804731 v9.0 e inserto para el paciente Versión Doc ID-003804726 v8.0. para osimertinib tabletas recubiertas de 80 mg (Tagrisso®), medicamento que tiene aprobada las siguientes indicaciones: 1) El tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R); 2) El tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tengan delecciones del exón 19 del EGFR o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R) y 3) El tratamiento de pacientes adultos con NSCLC positivo para mutación del EGFR T790M localmente avanzado o metastásico que han progresado durante o después de terapia EGRF TKI. La nueva indicación solicitada es: “en combinación con Quimioterapia basada en pemetrexed y platino para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R)”.

El respaldo para el uso de osimertinib en esta indicación se basa en los datos de eficacia, seguridad y farmacocinética del estudio NCT04035486 (FLAURA2, D5169C00001, Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC), además de los datos de seguridad y farmacocinética del programa de desarrollo clínico; este es un estudio internacional en curso de fase III, abierto, donde se asignaron aleatoriamente 577 pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) avanzado con mutación EGFR (delección del exón 19 o mutación L858R) que no habían recibido previamente tratamiento para la enfermedad avanzada, para recibir osimertinib (80 mg una vez al día) con quimioterapia (pemetrexed [500 mg/m² de superficie corporal] más cisplatino [75 mg/m²] o carboplatino) o para recibir osimertinib en monoterapia (80 mg una vez al día). El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador.

Como resultado se encontró que la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 25.5 meses para el grupo que recibió terapia combina versus 16.6 meses para el grupo que recibió solo osimertinib HR: 0,62 (IC 95 % 0,49 - 0,79) $P < 0,001$; a los 24 meses el 57 % (IC del 95 % 50 - 63) de los pacientes del grupo de quimioterapia con osimertinib y el 41 % (IC del 95 % 35 a 47) de los del grupo de osimertinib estaban vivos y sin progresión. La (SLP) evaluada según una revisión central independiente ciega fue consistente con el análisis primario (cociente de riesgo, 0,62; IC del 95 %, 0,48 - 0,80). Se observó una respuesta objetiva (completa o parcial) en el 83% de los pacientes del grupo de quimioterapia con osimertinib y en el 76% de los del grupo de osimertinib solo; la duración media de la respuesta fue de 24,0 meses (IC del 95%: 20,9 a 27,8) y 15,3 meses (IC del 95%: 12,7 a 19,4), respectivamente. El análisis interino de sobrevida global realizado en el momento del análisis primario de PFS (corte de datos 3 de abril de 2023) tenía una madurez del 26,8%, se reporta HR: 0,9 (IC95% 0,54, 1,51; $p=0,52$).

Los datos de sobrevida global son inmaduros, han fallecido 71 pacientes en el grupo que recibió terapia combinada versus 78 en los que recibieron monoterapia con osimertinib.

El 37.7% de los pacientes que recibieron terapia combinada presentaron eventos adversos serios versus 19.3% de los que recibieron monoterapia con osimertinib, presentaron eventos adversos que tuvieron como desenlace la muerte el 6.5% versus 2.5% respectivamente.

La Sala considera que la información allegada permite concluir que la terapia de osimertinib con quimioterapia basada en platino produce un efecto favorable en sobrevida libre de progresión y otras variables subrogadas en comparación con la monoterapia con osimertinib en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuyos tumores tienen delecciones en el exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución en el exón 21 (L858R), beneficio que no es sustancial; existe incertidumbre sobre el efecto en sobrevida global; hay un mayor número de eventos adversos de importancia clínica que pueden afectar negativamente la calidad de vida; por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente datos más maduros del efecto en sobrevida global y los 20221067254 resultados en las evaluaciones de calidad de vida que permitan disminuir la incertidumbre en la valoración del balance beneficio-riesgo.

3.4.1.7. GELOFUSINE® ISO 4%

Expediente : 20029994
Radicado : 20241058354
Fecha : 11/03/2024
Interesado : B. BRAUN MEDICAL S.A.

Composición:

Cada 1000 mL de solución contiene:

- Gelatina succilina 40.00 g
- Cloruro de sodio 5.55 g

- Cloruro de potasio 0.30 g
- Cloruro de calcio dihidrato 0.15 g
- Cloruro de magnesio hexahidrato 0.20 g
- Acetato de sodio trihidrato 3.27 g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

Sustituye los déficits del volumen intra y extra vascular causados por las pérdidas de sangre, plasma y líquido intersticial.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 01/2021, allegado mediante radicado 20241058354

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 modificación de indicaciones, posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto Versión 01/2021, allegado mediante radicado 20241058354, para el medicamento Gelofusine® Iso 4%, en las nuevas indicaciones: *“Gelofusine ISO es un sustituto coloidal del volumen plasmático en una solución isotónica de electrolitos completamente equilibrada, para • El tratamiento de la hipovolemia absoluta o relativa y del choque; • La profilaxis y el tratamiento de la hipotensión: - causada por una hipovolemia relativa durante la inducción de una anestesia epidural o espinal. - por una pérdida significativa de sangre inminente en un entorno quirúrgico; • Procedimientos que implican circulación extracorpórea, como componente del líquido de cebado en combinación con soluciones cristaloides (p. ej., máquina corazón-pulmón)”*.

El interesado adjunta la revisión de información preclínica y clínica basada en revisión de literatura publicada hasta junio de 2015 y cuyos resultados concuerdan con la experiencia clínica disponible con los sustitutos del volumen plasmático. El tratamiento de la hipovolemia relativa o absoluta y el shock fue evaluado en el ensayo multicéntrico aleatorizado CRISTAL. El criterio de valoración principal fue la mortalidad al día 28. Se inscribieron 2.857 pacientes, 1.414 recibieron coloides y 1.443 cristaloides. En 28 días, hubo 359 muertes (25,4 %) en el grupo de coloides frente a 390 muertes (27,0 %) en el grupo de cristaloides ($p = 0,26$). En 90 días, hubo 434 muertes (30,7 %) en el grupo de coloides frente a 493 muertes (34,2 %) en el grupo de cristaloides ($p = 0,03$).

Para profilaxis y tratamiento de la hipotensión causada por hipovolemia relativa durante la inducción de anestesia epidural o raquídea o debido a pérdida de sangre significativa inminente en un entorno quirúrgico, un metaanálisis comparó el efecto de coloides y cristaloideos en la hemodinámica materna y neonatal en cesárea. Se analizaron diez ensayos controlados aleatorizados que incluyeron pacientes a término sanas sometidas a cesárea programada que compararon el efecto de coloides y cristaloideos en la hipotensión, se evaluaron la necesidad de vasopresores, el gasto cardíaco, los resultados neonatales y otros efectos adversos. Los ensayos incluyeron 853 pacientes. Cuando se utilizó coloide, ocurrieron significativamente menos eventos hipotensores (odds ratio [OR] 3,21, IC: 95% 2,15-4,53, número necesario a tratar = 4), menor demanda de vasopresores (diferencia de medias estándar 0,77, IC: 95% 0,34-1,21) y mejoría del gasto cardíaco (diferencia de medias estándar -1,08, IC: 95% -2,00--0,17). Un metanálisis de 25 ensayos en 1477 mujeres sometidas a cesárea demostró que los coloides como grupo previenen la hiovolemia relativa en la anestesia raquídea de manera más efectiva en comparación con los cristaloideos (Cyna 2002).

Para procedimientos que implican circulación extracorpórea (CEC), como componente del líquido de cebado en combinación con soluciones cristaloideos, los estudios revisados no aportan pruebas de que la eficacia o seguridad de la gelatina difiera de la de otros coloides para el cebado de los circuitos de CEC en un grado clínicamente relevante. Los estudios indican que las soluciones equilibradas que contienen aniones metabolizables (lactato) son ventajosas para la CEC. Teniendo en cuenta la larga experiencia clínica de la gelatina dentro y fuera de la Unión Europea y la eficacia demostrada, se considera justificada la indicación «Procedimientos con circulación extracorpórea (por ejemplo, cebado de circulación extracorpórea)» para los medicamentos en cuestión.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones, posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones, con la siguiente información así:

Composición:

Cada 1000 ml de solución contienen:

- Gelatina succinilada (= gelatina líquida modificada) 40.0 g
- Cloruro de sodio 5.55 g
- Acetato de sodio trihidratado 3.27 g
- Cloruro de potasio 0.30 g
- Cloruro de calcio dihidratado 0.15 g
- Cloruro de magnesio hexahidratado 0.20 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Gelofusine ISO es un sustituto coloidal del volumen plasmático en una solución isotónica de electrolitos completamente equilibrada, para:

- El tratamiento de la hipovolemia absoluta o relativa y del choque.
- La profilaxis y el tratamiento de la hipotensión:
 - causada por una hipovolemia relativa durante la inducción de una anestesia epidural o espinal.
 - por una pérdida significativa de sangre inminente en un entorno quirúrgico.
- Procedimientos que implican circulación extracorpórea, como componente del líquido de cebado en combinación con soluciones cristaloides (p. ej., máquina corazón-pulmón).

Dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Como todos los coloides, Gelofusine ISO únicamente se debe usar si la hipovolemia no se puede tratar suficientemente solo con cristaloides. En la hipovolemia grave se suelen administrar coloides en combinación con cristaloides.

Siempre se debe evitar la sobrecarga de volumen debida a una sobredosis o a una perfusión demasiado rápida. La dosis se debe ajustar con precaución, especialmente en pacientes con problemas pulmonares o cardiocirculatorios.

Posología

La dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse según la cantidad de sangre perdida y las necesidades individuales de reposición y mantenimiento de una situación hemodinámica estable, respectivamente. La dosis administrada inicialmente es de 500 a 1000 ml en promedio; en caso de pérdidas de sangre intensas pueden administrarse dosis más elevadas.

Adultos

En adultos, se administran 500 ml a una velocidad adecuada, dependiendo del estado hemodinámico del paciente. En caso de que se haya perdido más del 20% de la sangre, habitualmente debe administrarse sangre o componentes de la sangre, además de Gelofusine ISO (ver la sección Advertencias y precauciones).

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido completamente la seguridad y la eficacia de Gelofusine ISO en niños. Por consiguiente, no pueden hacerse recomendaciones posológicas. Gelofusine ISO debe administrarse a esos pacientes solo si los beneficios previstos superan claramente los posibles riesgos. En esos casos, debe considerarse la patología clínica predominante del paciente y el tratamiento debe monitorizarse con especial precaución. (Véase también la sección Advertencias y precauciones).

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución en pacientes que padezcan además enfermedades tales como insuficiencia cardíaca o renal, frecuentemente asociadas a la edad avanzada (ver la sección Advertencias y precauciones).

Dosis máxima:

La dosis diaria máxima está determinada por el grado de hemodilución.

Se debe tener especial precaución para evitar una disminución de la hemoglobina o del hematocrito por debajo de valores críticos.

Si fuera necesario debe transfundirse además sangre o concentrados de hematíes.

También debe prestarse atención a la dilución de las proteínas plasmáticas (p. ej., la albúmina y los factores de coagulación), que deben ser repuestas adecuadamente si fuera necesario.

Velocidad de perfusión:

La velocidad de perfusión depende de la situación hemodinámica.

Los primeros 20 ml de solución deben administrarse lentamente, para poder detectar reacciones anafilactoides lo antes posible. (Véanse también las secciones Advertencias y precauciones y Reacciones adversas).

En situaciones de shock, Gelofusine ISO puede administrarse rápidamente mediante perfusión a presión, pudiendo administrarse 500 ml en 5 a 10 minutos, hasta que remitan los signos de hipovolemia.

Forma de administración

Para uso intravenoso

En caso de usar perfusión a presión, que puede ser necesaria en emergencias con riesgo para la vida, debe eliminarse todo el aire del recipiente y del equipo de perfusión antes de administrar la solución.

Contraindicaciones:

Gelofusine ISO no debe usarse en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a las soluciones con gelatina o a cualquiera de los otros componentes de Gelofusine ISO
- Hipersensibilidad a la galactosa- α -1,3-galactosa (alfa-Gal) o alergia conocida a la carne roja (carne de mamífero) y a los despojos
- Hipervolemia
- Hiperhidratación

- Insuficiencia cardíaca congestiva aguda

Precauciones y advertencias:

Gelofusine ISO debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedades alérgicas, como p. ej. asma.

Las preparaciones con gelatina para reposición de volumen pueden causar en raros casos reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides) de grados variables de gravedad. Para poder detectar la aparición de una reacción alérgica lo antes posible, los primeros 20 ml deben administrarse lentamente y debe observarse cuidadosamente al paciente, en especial al comienzo de la perfusión. En caso de producirse una reacción alérgica, la perfusión debe detenerse inmediatamente y debe administrarse el tratamiento adecuado.

Debido a posibles reacciones cruzadas que involucran al alérgeno galactosa-alfa-1,3-galactosa (alfa-Gal), el riesgo de sensibilización, con la consecuente reacción anafiláctica a las soluciones que contienen gelatina, podría estar muy aumentado en los pacientes con antecedentes de alergia a la carne roja (carne de mamífero) y a los despojos y/o que dieron positivo para anticuerpos IgE anti-alfa-Gal. Las soluciones coloidales que contienen gelatina no deben usarse en estos pacientes.

Gelofusine ISO debe administrarse con precaución a pacientes:

- con riesgo de sobrecarga circulatoria, p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha o izquierda, hipertensión, edema pulmonar o insuficiencia renal con oliguria o anuria.
- con deterioro grave de la función renal
- con hipernatremia grave
- con hipercloremia grave
- que tengan edema con retención de agua/sales
- con trastornos importantes de la coagulación sanguínea
- de edad avanzada, ya que son más propensos a desarrollar trastornos como la insuficiencia cardíaca o renal
- con hipercalcemia grave
- en caso de hiperpotasemia preexistente, se debe tener precaución y la solución solo debe administrarse si está claro que los beneficios superan a los riesgos

Gelofusine ISO no debe administrarse junto con sangre o hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma y fracciones del plasma) a través de la misma guía de perfusión.

Es necesario verificar la concentración de electrolitos séricos, el equilibrio ácido-base y el equilibrio hídrico, en especial en pacientes con hipernatremia, hipercloremia, hipercalcemia, hiperpotasemia o deterioro de la función renal. Los electrolitos y los fluidos

deben ser sustituidos según las necesidades individuales, si es necesario. Gelofusine ISO contiene una concentración suprafisiológica de sodio (151 mmol/l).

En caso necesario, se deben reponer electrolitos y líquidos según las necesidades individuales.

Deben monitorizarse los sistemas hemodinámicos, hematológico y de coagulación.

Durante la compensación de pérdidas de sangre graves mediante perfusiones de grandes cantidades de Gelofusine ISO, deben monitorizarse el hematocrito y los electrolitos. El hematocrito no debe disminuir por debajo del 25%. En pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos, no debe ser inferior al 30%.

En esas situaciones debe observarse así mismo el efecto de dilución de los factores de coagulación, en especial en pacientes con trastornos de la hemostasia existentes.

Debido a que el producto no reemplaza las proteínas plasmáticas perdidas, se aconseja verificar las concentraciones de proteínas plasmáticas; véase también la sección "Dosis, dosis máxima".

Incompatibilidad:

Gelofusine ISO no se debe perfundir a través de la misma vía de perfusión con sangre o hemoderivados (concentrados de hematíes, plasma y fracciones plasmáticas).

Población pediátrica

No hay suficiente experiencia con el uso de Gelofusine ISO en niños. Por consiguiente, Gelofusine ISO debe administrarse a esos pacientes solo si los beneficios previstos superan claramente los posibles riesgos. (Véase también la sección Dosis).

Influencia sobre los análisis de laboratorio

Es posible efectuar análisis de sangre de laboratorio (grupo sanguíneo o antígenos irregulares) tras las perfusiones de Gelofusine ISO. No obstante, se recomienda extraer muestras de sangre antes de la perfusión de Gelofusine ISO para evitar inconvenientes en la interpretación de los resultados.

Gelofusine ISO puede influir sobre las siguientes pruebas clínicas y bioquímicas, produciendo valores elevados falsos:

- velocidad de sedimentación eritrocitaria,
- gravedad específica de la orina,
- ensayos inespecíficos para proteínas, p. ej., el método de Biuret.

Interacciones:

Se debe tener precaución en los pacientes que toman o reciben simultáneamente medicamentos que pueden causar retención de sodio (p. ej., corticosteroides,

antiinflamatorios no esteroideos), ya que la administración concomitante puede provocar edema.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los inhibidores de la ECA, los antiinflamatorios no esteroideos, la ciclosporina, el tacrolimus o el suxametonio pueden aumentar las concentraciones séricas de potasio. La administración concomitante de soluciones que contienen potasio y de estos fármacos puede causar hiperpotasemia grave, que a su vez puede provocar arritmias cardíacas.

La administración de potasio puede reducir el efecto terapéutico de los glucósidos cardíacos.

La ACTH, los corticosteroides y los diuréticos del asa pueden aumentar la eliminación renal de potasio.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No hay datos, o su cantidad es limitada, sobre el uso de Gelofusine ISO en mujeres embarazadas. En lo que respecta a la toxicidad para la reproducción, los estudios efectuados en animales son insuficientes.

Debido a la posible aparición de reacciones anafilactoides con el consecuente estrés fetal y del recién nacido debido a la hipotensión materna, el uso de Gelofusine ISO debe evitarse durante el embarazo, a menos que las patologías clínicas de la mujer requieran el tratamiento con el medicamento.

Lactancia

No hay suficiente información sobre la excreción de Gelofusine ISO en leche humana ni de animales, pero, debido a su elevado peso molecular, no es de esperar que la leche contenga cantidades relevantes. El sodio y cloruro son constituyentes normales del cuerpo humano y de los alimentos. No se espera un aumento significativo del contenido de estos electrolitos en la leche materna después del uso de Gelofusine ISO. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Gelofusine ISO, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos del efecto de Gelofusine ISO sobre la fertilidad humana o animal. Sin embargo, debido a la naturaleza de sus constituyentes, se considera poco probable que Gelofusine ISO afecte a la fertilidad.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con su frecuencia de la siguiente manera:

Muy frecuentes:	($\geq 1/10$)
Frecuentes:	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes:	($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)
Raras:	($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)
Muy raras:	($< 1/10\ 000$)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Resumen del perfil de seguridad

Pueden ocurrir reacciones adversas al medicamento durante y después del uso de Gelofusine ISO. Por lo general, se tratará de reacciones anafilácticas/anafilactoides de diversa gravedad.

Tabla de reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones anafilácticas/anafilactoides hasta el choque.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes:

Disminución del hematocrito y reducción de la concentración de proteínas plasmáticas

Frecuentes (dependiendo de la dosis administrada):

Dosis relativamente altas de Gelaspan derivan en la dilución de los factores de la coagulación y, por lo tanto, pueden afectar a la coagulación de la sangre. El tiempo de protrombina puede aumentar y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) puede prolongarse después de la administración de grandes dosis de Gelaspan.

Trastornos cardiacos

Muy raras: Taquicardia

Trastornos vasculares

Muy raras: Hipotensión

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Fiebre, escalofríos

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: náuseas, vómitos, dolor abdominal

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Disminución de la saturación de oxígeno

Población pediátrica

No hay datos relativos a un patrón o incidencia especial de reacciones adversas en los pacientes pediátricos.

Nota:

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

Fecha de caducidad

El producto no debe usarse después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.

Instrucciones de conservación/eliminación/uso/manipulación

- No conservar a más de 30 °C. No congelar.
- No hay requisitos especiales para desechar el producto
- El producto se entrega en recipientes para un solo uso. El contenido de un recipiente abierto debe desecharse.
- Utilizar inmediatamente después de conectar el envase al equipo de perfusión intravenosa.
- La solución solo debe usarse si está transparente y libre de precipitados y el recipiente no presenta daños.
- Usar inmediatamente después de conectar el recipiente al sistema de administración.
- Debido a que no hay estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.
- Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Sobredosis

Síntomas

La sobredosis de Gelofusine ISO puede causar hipervolemia y sobrecarga circulatoria, con un importante descenso del hematocrito y de las proteínas plasmáticas, acompañada de un desequilibrio electrolítico y ácido-base. Esto puede asociarse con el posterior deterioro de la función cardíaca y pulmonar (edema pulmonar). Los síntomas de sobrecarga circulatoria son p. ej. dolor de cabeza, disnea y congestión de la vena yugular.

Tratamiento

En caso de sobrecarga circulatoria, debe detenerse la perfusión y administrarse un diurético de acción rápida. Si se produce una sobredosis, el paciente debe tratarse sintomáticamente y deben monitorizarse los electrolitos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

3.4.1.8. CABOMETYX® 20mg, CABOMETYX® 40mg, CABOMETYX® 60mg

Expediente : 20172869
Radicado : 20221239830 / 20241093534
Fecha : 18/04/2024
Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Cabozantinib (S)-Malato 25,34 mg Equivalente a Cabozantinib Base 20mg

Cada tableta recubierta contiene Cabozantinib (S)-Malato 50,69 mg equivalente a Cabozantinib Base 40mg

Cada tableta recubierta contiene Cabozantinib (S)-Malato 76,03 mg equivalente a Cabozantinib Base 60mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001797 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221239830 / 20241093534 el interesado allega respuesta al auto del Acta No. 14 DE 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1., para el producto Cabometyx® 20, 40 y 60 mg; en el que se le requirió: *“Analizada la información allegada estudio COSMIC-311, la Sala no encuentra una adecuada correlación entre supervivencia libre de progresión (PFS) y sobrevida global (OS), siendo muy pequeñas las diferencias en este último desenlace entre el producto de la referencia cabozantinib y el grupo placebo (22% vs 24%) por lo que solicita al interesado explicación al respecto. Adicionalmente, considera necesario que el interesado allegue análisis de calidad de vida del estudio COSMIC-311”*.

En el estudio COSMIC-311 (XL184-311), la SG no fue un criterio de valoración controlado y potenciado según el diseño del estudio. Además, después de que un comité de radiología independiente y ciego confirmara la progresión radiográfica, a los pacientes aleatorizados

en el grupo de placebo se les permitió pasar al grupo de cabozantinib. Es importante resaltar que 40 de 88 sujetos que recibieron placebo habían pasado a recibir cabozantinib después de cumplir con los criterios de cambio, lo que distorsiona las evaluaciones de sobrevida global y de calidad de vida, manteniendo incertidumbre en la valoración del balance beneficio-riesgo.

Con respecto a la seguridad, se produjeron eventos adversos de grado 3 o 4 en 71 (57%) de 125 pacientes que recibieron cabozantinib y 16 (2%) de 62 que recibieron placebo, siendo los más frecuentes eritrodisestesia palmoplantar (13 [10%] frente a 0), hipertensión (11 [9%] frente a 2 [3%]) y fatiga (diez [8 %] frente a 0).

Con base en lo anterior, la Sala considera que el probable beneficio clínico no es sustancial, existen importantes efectos adversos y la incertidumbre derivada del diseño del estudio clínico fundamental NCT03690388 (COSMIC-311) hacen que el balance beneficio-riesgo no sea favorable, por tanto, recomienda negar las modificaciones de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

3.4.1.9 DELSTRIGO® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20160000
Radicado : 20221137912 / 20231265704
Fecha : 11/10/2023
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene DORAVIRINA 100 mg, LAMIVUDINA 300 mg, y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg (tenofovir DF).

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones: (Del Registro)

DELSTRIGO® está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a doravirina, lamivudina o tenofovir.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023007637 emitido mediante Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6., 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.

CONCEPTO: Revisado los Radicados No 20221137912 / 20231265704 correspondiente al producto Delstrigo® tabletas recubiertas, que contiene por cada tableta los principios activos doravirina 100 mg, lamivudina 300 mg, y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (tenofovir DF), la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado da respuesta al Auto No. 2023007637 emitido mediante Acta No. 04 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

En cuanto al requerimiento “... *que justifique el uso del medicamento en niños desde los 35 Kg*”, el interesado argumenta que ciertamente el estudio clínico de soporte P027 incluyó un solo paciente de 35 kg a <45 kg, por lo que se proyectaron de acuerdo con covariables obtenidas de la base de datos NAHANES compuesta por 1000 sujetos con una mediana de edad de 13.2 (6.2, 17.9) años y mediana de peso de 53.6 (35.0, 159) kg. Según estas proyecciones, la farmacocinética DOR en estado estacionario en la población pediátrica que pesaba al menos 35 kg fue consistente con la farmacocinética en estado estacionario observada en adultos infectados por VIH-1 que recibieron la dosis de 100 mg una vez al día, de manera que se puede extrapolar la posología a pacientes pediátricos que pesen al menos 35 kg, sin que existan cambios en el perfil de seguridad. No obstante, lo anterior, la Sala considera que se requiere información clínica del producto de la referencia en la indicación propuesta, en la población de niños de 35 kg - 45 kg. Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones y dosificación / grupo etario para el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Indicaciones:

Delstrigo® está indicado para el tratamiento de la infección con VIH-1 de adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 45 Kg sin evidencia pasada o presente de resistencia viral a Doravirina, Lamivudina o Tenofovir.

Nueva dosificación / grupo etario Dosis y administración

General

- **DELSTRIGO** es un producto de combinación de dosis fija que contiene 100 mg de doravirina, 300 mg de lamivudina y 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxil (tenofovir DF).
- **Administre con o sin alimentos**
- **Dosis omitida:** Si un paciente olvida una dosis de **DELSTRIGO**, el paciente debe tomar **DELSTRIGO** tan pronto como sea posible, a menos de que sea casi la hora para la siguiente dosis. El paciente no debe tomar 2 dosis al mismo tiempo y en cambio debe tomar la siguiente dosis a la hora programada regularmente.

Pacientes Adultos

El régimen de dosificación recomendado de **DELSTRIGO** en adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día.

Pacientes Pediátricos

El régimen de dosis recomendada de **DELSTRIGO** en pacientes pediátricos que pesen al menos 45 Kg es una tableta tomada oralmente una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia de **DELSTRIGO** en pacientes menores de 18 años de edad que pesen menos de 45 Kg.

Pacientes de Edad Avanzada

Existe información limitada disponible sobre el uso de doravirina, lamivudina y tenofovir DF en pacientes de 65 años de edad y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a la de pacientes adultos más jóvenes. Se recomienda tener especial cuidado en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal.

Insuficiencia Renal

Debido a que DELSTRIGO es una tableta de combinación de dosis fija y la dosificación de lamivudina y tenofovir DF no se puede alterar, los pacientes con una depuración de creatinina estimada menor a 50 mL/min no deben recibir DELSTRIGO.

Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). No se ha estudiado a DELSTRIGO en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

Administración Conjunta con Rifabutina

Si DELSTRIGO se administra de forma conjunta con rifabutina, deberá tomarse una tableta de doravirina (PIFELTRO) aproximadamente 12 horas después de la dosis de DELSTRIGO.

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

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509

Radicado : 20241028405

Fecha : 08/02/2024

Interesado : MERCK SHARP & DOHME LLC

Composición: Cada vial (4mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la supervivencia global o mejore la calidad de vida

- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

- Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.
- Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

- Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.
- Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

- Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma urotelial

- Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer esofágico

- Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Carcinoma de células renales

- Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Keytruda en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo

- Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

- Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Carcinoma Endometrial

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 112023 fecha de revisión 03-Enero-2024, allegado mediante radicado 20241028405
- IPP Versión 112023 fecha de revisión 03-Enero-2024, allegado mediante radicado 20241028405

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241028405 se solicita modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas de pembrolizumab solución inyectable vial por 4 ml con 100 mg (Keytruda®) y aprobación de inserto e información para prescribir versión 112023 fecha de revisión 03-Enero-2024.

La nueva indicación solicitada es “tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.”, indicación previamente evaluada y negada por la Sala en espera de información con mayor tiempo de seguimiento del estudio clínico soporte principal Keynote 522.

Con respecto al trámite anterior el interesado allega información con 2 años adicionales de seguimiento del estudio Keynote 522 (6to análisis interino, con fecha de corte de datos abril 2023), con resultados consistentes con los análisis anteriores, entre los que informa que después de una mediana de seguimiento de 63,1 meses, el grupo que recibió pembrolizumab presentó una tasa de sobrevida libre de evento de 81,3% versus 72,3% en el grupo control, HR 0,63 (IC 95%: 0,49-0,81); diferencia que en el subgrupo de las que presentaron respuesta patológica completa (pCR) fue del 92,2 % frente al 88,2 % y entre las que no alcanzaron la pCR la diferencia fue de 62,6 % frente al 52,3%; la diferencia en la supervivencia libre de progresión a distancia o supervivencia libre de recurrencia a distancia fue de 84,4% comparado con 76,8%, HR 0,64 (IC 95%: 0,49-0,84). No presenta nuevos datos de sobrevida global. No han surgido nuevas señales de seguridad. Informa que la evaluación de sobrevida global continuará y se compromete a presentar los nuevos análisis del estudio Keynote acorde con lo planificado en el protocolo. Allega publicaciones científicas que reportan asociación entre sobrevida libre de evento y

respuesta patológica completa con sobrevida global en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

Adicionalmente, la Sala encuentra que existe información con un año más de seguimiento del estudio KEYNOTE-522 que reporta análisis finales de sobrevida global con una mediana de 75.1 meses, 115/784 (14.7%) pacientes del grupo pembrolizumab habían fallecido versus 85/390 (21.8%) del grupo control HR:0.66 (IC:95% 0.50 – 0.87), p 0.0015; la sobrevida a los 5 años fue de 86.6 % versus 81.7%.

Con base en lo anterior, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2024 SEMNIMB numeral 3.4.2.1. y recomienda aprobar la nueva indicación solicitada así:

Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

La información farmacológica actualmente aprobada para pembrolizumab es la siguiente así:

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.

**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
- Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Carcinoma de células renales (RCC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Cáncer Colorrectal (CRC)

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Cáncer de Cérvix

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix

persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS $\geq$ 1.

Carcinoma Endometrial

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.**

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS $\geq$ 1.**

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estado tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) evaluados usando una prueba validada (ver *Indicaciones*).

Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- **200 mg cada 3 semanas ó**
- **400 mg cada 6 semanas**

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de

axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. A los pacientes que toleraron axitinib 5 mg dos veces al día durante 2 ciclos de tratamiento consecutivos (es decir, 6 semanas) sin eventos adversos relacionados a axitinib > Grado 2 y con presión arterial bien controlada a $\leq 150/90$ mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa, con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente	Descontinuar permanentemente

	(Grado 2)	
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas		Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente

	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada Con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
Carcinoma Endometrial	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg oral una vez al día	10 mg oral una vez al día	8 mg oral una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96

horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la discontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración

de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, discontinuar KEYTRUDA® permanentemente (*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o discontinuar KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o discontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*ver Dosis y Administración, Reacciones Adversas y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o

descontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides (*ver Dosis y Administración*).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*).

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, vasculitis e hipoparatiroidismo. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA® se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con RCC avanzado (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos (*ver Dosis y Administración y la información para prescribir de axitinib*).

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA® se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA® (*ver Dosis y Administración*). Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Interacciones:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas (*ver Advertencias y Precauciones*). Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar

anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

Madres Lactantes

Se desconoce si KEYTRUDA® es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar KEYTRUDA®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de KEYTRUDA® para la madre.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA® fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC.

La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0

Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0
---------------------------------	------------	----------------	------------	------------	----------

* En estudios individuales de pacientes Con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) Con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes Con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con CHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 4 (0.1%) pacientes. La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA® en 2 (<0.1%) pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 36 (1.3%) pacientes. La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA® en 3 (0.1%) pacientes. La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

*De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes con Melanoma tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				

Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó Como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-716 y los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
Evento Adverso	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-5 (%)
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Desórdenes Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia mayor que en pacientes que recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3- 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3- 4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una

mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer gástrico

En pacientes con cáncer gástrico que reciben KEYTRUDA más quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12 % frente a 10 %), disminución del recuento de plaquetas (7 % frente a 5 %).

Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, los eventos adversos que ocurren con una mayor incidencia ($\geq 2\%$ de diferencia) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$ de diferencia) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo más quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%)

o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)

	<u>KEYTRUDA + lenvatinib</u> n=406		<u>Doxorrubicina o paclitaxel</u> n=388	
<u>Eventos Adversos*</u>	<u>Todos los Grados† (%)</u>	<u>Grado 3-4 (%)</u>	<u>Todos los Grados† (%)</u>	<u>Grado 3-4 (%)</u>
<u>Trastornos Vasculares</u>				
<u>Hipertensión</u>	<u>64</u>	<u>37.9</u>	<u>5.2</u>	<u>2.3</u>
<u>Trastornos Endocrinos</u>				
<u>Hipotiroidismo</u>	<u>57</u>	<u>1.2</u>	<u>0.8</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos Gastrointestinales</u>				
<u>Diarrea</u>	<u>54</u>	<u>8</u>	<u>20</u>	<u>2.1</u>
<u>Náusea</u>	<u>50</u>	<u>3.4</u>	<u>46</u>	<u>1.3</u>
<u>Vómito</u>	<u>37</u>	<u>2.7</u>	<u>21</u>	<u>2.3</u>
<u>Dolor abdominal</u>	<u>20</u>	<u>2.5</u>	<u>14</u>	<u>1.3</u>
<u>Trastornos del Metabolismo y Nutrición</u>				
<u>Disminución del apetito</u>	<u>45</u>	<u>8*</u>	<u>21</u>	<u>0.5</u>
<u>Análisis</u>				
<u>Disminución de peso</u>	<u>34</u>	<u>10</u>	<u>6</u>	<u>0.3</u>
<u>Incremento en ALT</u>	<u>21</u>	<u>4.6</u>	<u>5</u>	<u>0.8</u>
<u>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</u>				
<u>Fatiga</u>	<u>33</u>	<u>5</u>	<u>28</u>	<u>3.1</u>

<u>Astenia</u>	<u>24</u>	<u>6</u>	<u>24</u>	<u>3.9</u>
<u>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</u>				
<u>Artralgia</u>	<u>31</u>	<u>1.7</u>	<u>8</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos Renales y Urinarios</u>				
<u>Proteinuria</u>	<u>29</u>	<u>5</u>	<u>2.8</u>	<u>0.3</u>
<u>Infecciones</u>				
<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>26</u>	<u>3.9</u>	<u>10</u>	<u>1.0</u>
<u>Trastornos del Sistema Nervioso</u>				
<u>Cefalea</u>	<u>25</u>	<u>0.5</u>	<u>9</u>	<u>0.3</u>
<u>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</u>				
<u>Disfonia</u>	<u>23</u>	<u>0</u>	<u>0.5</u>	<u>0</u>
<u>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</u>				
<u>Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar</u>	<u>21</u>	<u>2.7</u>	<u>0.8</u>	<u>0</u>

* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo.

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o

epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico.

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nabpaclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

En el adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

†En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%.

La Tabla 10 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes sin tratamiento previo con NSCLC que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-042. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron disnea y tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 y pacientes tratados previamente en KEYNOTE-010 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-042.

Tabla 10: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-042)

	KEYTRUDA® 200 mg cada 3 semanas n=636		Quimioterapia n=615	
Evento adverso	Todos los Grados* (%)	Grados 3-5 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3- 5 (%)
Desórdenes Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disnea	17	2.0	11	0.8
Tos	16	0.2	11	0.3
Desórdenes Endocrinos				
Hipotiroidismo	12	0.2	1.5	0

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA®. En estudios clínicos, los pacientes recibieron

hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y deben recibir tratamiento sintomático apropiado.

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

3.4.2.2. REBLOZYL®

Expediente : 20204201
Radicado : 20241031481
Fecha : 12/02/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición:

Luspatercept 50 mg/mL

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio, con sideroblastos en anillo, que obtuvieron una respuesta insatisfactoria o no son candidatos a los tratamientos basados en la eritropoyetina. Reblozyl está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones asociada a betatalasemia (B-talasemia).

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 (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241031481, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de las indicaciones y modificación de dosificación de luspatercept 50 mg en polvo para solución inyectable (Reblozyl®) para la indicación: tratamiento de pacientes adultos con anemia debido a síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo muy bajo, bajo e intermedio requieran o no transfusiones de glóbulos rojos.

La solicitud se basa en el análisis interino de los resultados del estudio COMMANDS (NCT03682536) de fase 3, abierto, controlado y aleatorizado el cual se está llevando a cabo en 142 centros de 26 países. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más, con diagnóstico de síndromes mielodisplásicos de riesgo muy bajo, riesgo bajo o riesgo intermedio (según el Sistema Internacional Revisado de Puntuación Pronóstica), no habían recibido AEE y requirieron transfusiones de glóbulos rojos (2-6 unidades de glóbulos rojos empaquetadas cada 8 semanas durante ≥ 8 semanas inmediatamente antes de la aleatorización). Se asignaron aleatoriamente a los pacientes (1:1, tamaño de bloque 4) a luspatercept o epoetina alfa, estratificados según la carga basal de transfusión de glóbulos rojos (< 4 unidades por 8 semanas frente a ≥ 4 unidades por 8 semanas), la concentración sérica endógena de eritropoyetina (≤ 200 U/L frente a > 200 a < 500 U/L) y el estado de sideroblasto anular (positivo frente a negativos). El criterio principal de valoración fue la independencia de la transfusión de glóbulos rojos durante al menos 12 semanas con un aumento medio simultáneo de la hemoglobina de al menos 1,5 g/dl (semanas 1-24), evaluado en la población por intención de tratar y la seguridad se evaluó en pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio.

Se reclutaron 356 pacientes para recibir luspatercept (178 pacientes) o epoetina alfa (178 pacientes). El análisis de eficacia provisional se realizó en 301 pacientes (147 en el grupo de luspatercept y 154 en el grupo de epoetina alfa) que completaron 24 semanas de tratamiento o lo interrumpieron antes. 86 pacientes de 147 (59%) del grupo de luspatercept y 48 de 154 (31%) del grupo de epoetina alfa alcanzaron el criterio principal de valoración (diferencia de riesgo común en la tasa de respuesta 26,6; IC del 95%: 15,8-37,4; $p < 0,0001$). La mediana de exposición al tratamiento fue más prolongada para los pacientes que recibieron luspatercept (42 semanas [IQR 20-73]) frente a la epoetina alfa (27 semanas [19-55]). Los eventos adversos de grado 3 o 4 emergentes del tratamiento con luspatercept notificados con mayor frecuencia ($\geq 3\%$ de los pacientes) fueron hipertensión, anemia, disnea, neutropenia, trombocitopenia, neumonía, COVID-19, síndromes mielodisplásicos y síncope; y con epoetina alfa fueron anemia, neumonía, neutropenia, hipertensión, sobrecarga de hierro, neumonía por COVID-19 y síndromes mielodisplásicos. Los presuntos efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes en el grupo de luspatercept ($\geq 3\%$ en los pacientes, y los efectos más frecuentes en el 5 % de los pacientes) fueron fatiga, astenia, náuseas, disnea, hipertensión y cefalea; y ninguno ($\geq 3\%$ de los pacientes) en el grupo de epoetina alfa. Se consideró que una muerte tras el diagnóstico de leucemia mieloide aguda estaba relacionada con el tratamiento con luspatercept (44 días de tratamiento).

Analizada la información allegada la Sala recomienda requerir al interesado para que justifique:

- ¿Por qué solicita la indicación para pacientes que “requieran o no transfusión”, dado que el estudio soporte COMMANDS se realizó en pacientes que requerían transfusión?
- ¿Por qué solicita la indicación para pacientes con riesgo intermedio si el estudio COMMANDS arrojó resultados favorables únicamente para pacientes con riesgo bajo?
- ¿Por qué sólo continuaban el tratamiento, en el momento del segundo corte, 100 pacientes en el grupo de luspatercept y 71 pacientes en el grupo de epoetina alfa?

3.4.2.3. NPLATE® 250 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 20221146999
Fecha : 20027769
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada vial contiene Romiplostim 375 mcg equivalente a 250 mcg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: (Del Registro)

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Versión 8, de mayo 2022, allegado mediante radicado 20221146999
- IPP Versión Versión 8, de mayo 2022 allegado mediante radicado 20221146999

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221146999 se solicita modificación de Indicación así *“Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con trombocitopenia inmune primaria (TIP): Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas; Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía”* para el principio activo romiplostim en presentación polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 250 mcg (Nplate®) Así mismo, solicita aprobación de modificación de reacciones adversas y inserto e ipp versión 8, de mayo 2022, allegado mediante Radicado 20221146999.

El interesado explica que el ajuste en las indicaciones no supone un cambio de fondo en las mismas, es más bien un cambio en la denominación de la trombocitopenia inmune primaria de acuerdo con su armonización basada en el consenso de un grupo de expertos internacional (IWG).

El interesado expresa que “el panel decidió evitar el término “idiopático”, prefiriendo “inmune”, para enfatizar el mecanismo inmunomediado de la enfermedad y elegir “primaria” (a diferencia de idiopática) para indicar la ausencia de cualquier iniciación obvia y/o causa subyacente. El término “púrpura” se consideró inapropiado, porque los síntomas del sangrado están ausentes o son mínimos en una gran proporción de los casos.

El acrónimo TIP (ahora propuesto para significar trombocitopenia inmune) se conservó debido a su difusión generalizada y tradicional uso y teniendo en cuenta su utilidad para búsquedas de literatura. Un recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ se estableció como el umbral para el diagnóstico. Un corte predefinido uniforme, en lugar de rangos normales locales u otros umbrales basados en la frecuencia de distribución, es más conveniente para uso práctico y comparaciones a través de los estudios. Se prefirió este umbral al más comúnmente nivel usado al de menos de $150 \times 10^9/L$, basado en una cohorte prospectiva de sujetos por lo demás sanos con un recuento de plaquetas entre 100 y $150 \times 10^9/L$, mostrando que la probabilidad de 10 años de desarrollar una trombocitopenia más grave (plaquetas persistentes) por debajo de $100 \times 10^9/L$ es solo 6,9% (intervalo de confianza 95% [IC], 4,0%-12,0%)”.

Con base en los anteriores argumentos, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Nuevas Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes de 6 años de edad y mayores con trombocitopenia inmune primaria (TIP):

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía.

Nuevas Reacciones Adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Población adulta con TIP de hasta 12 meses de duración:

El Perfil de seguridad de Nplate fue similar en todos los pacientes, sin importar la duración de la TIP. En concreto, en el análisis integrado de la TIP ≤ 12 meses de duración ($n = 311$), se incluyeron 277 pacientes adultos de 9 estudios de TIP con TIP ≤ 12 meses de duración y que recibieron, al menos, una dosis de Nplate. En este análisis integrado, las siguientes reacciones adversas (con una incidencia de, al menos, 5% y una frecuencia al menos 5% mayor con Nplate que con placebo o con el estándar de tratamiento) ocurrieron en pacientes que recibían Nplate con TIP de hasta 12 meses de duración, pero no se observaron en pacientes adultos con TIP de > 12 meses de duración: bronquitis (8,3%), sinusitis (5,4%), vómito (7,2%).

- Eritromelalgia
- Reacciones de hipersensibilidad, incluido el angioedema. Los pacientes también presentaron síntomas consistentes con anafilaxis.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 8, de mayo 2022 y la información para prescribir Versión 8, de mayo 2022 allegados mediante Radicado 20221146999.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 RHOPHYLAC® 300

Expediente : 19975089
Radicado : 20221080035
Fecha : 03/05/2022
Interesado : CSL BEHRING A.G

Composición:

300 mcg de proteína de plasma humano con cantidades menores o iguales a 60 mg.

Forma farmacéutica: Jeringa prellena.

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de la inmunización Rh(D) en mujeres Rh(D) negativas:

- Profilaxis preparto:
 - Profilaxis preparto prevista
 - Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o mola hidatídica
 - Hemorragia transplacentaria (HTP) como consecuencia de una hemorragia preparto (HPP), amniocentesis, toma de muestras de las vellosidades coriónicas o intervenciones ginecológicas, como versión cefálica externa o trauma abdominal.
- Profilaxis postparto:
 - Parto de bebés Rh (D) positivos (D, Ddébil, Dparcial)

Se asume un embarazo Rh (D) incompatible si el feto/bebé es Rh (D) positivo o Rh (D) desconocido, o si el padre es Rh(D) positivo o Rh(D) desconocido.

Tratamiento de personas Rh (D) negativas después de recibir transfusiones incompatibles de sangre Rh (D) positiva u otros productos que contengan eritrocitos

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
- Inserto Versión rhophylac_latam_300_2ml_insert_mrb, allegado mediante radicado 20221080035

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 modificación de dosificación / grupo etario y aprobación de inserto Versión rhophylac_latam_300_2ml_insert_mrb, allegado mediante Radicado 20221080035, para el medicamento Rhophylac® 300.

La Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación / grupo etario e inserto (Versión rhophylac_latam_300_2ml_insert_mrb, Radicado 20221080035).

Nueva Dosificación:

Los esquemas posológicos que se recomiendan están basados en los ensayos clínicos con Rhophylac. Sin embargo, deberán considerarse las guías médicas locales para el uso de IgG anti-D de cada país.

Se debe determinar la dosis de inmunoglobulina anti-D conforme al nivel de exposición a eritrocitos (Eritro) Rh (D) positivos y basado en el conocimiento de que 0,5 ml de eritrocitos empacados Rh (D) positivos o 1 ml de sangre Rh (D) positiva se neutraliza en aproximadamente 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

Posología:

Profilaxis de la inmunización Rh (D) en mujeres Rh (D) negativas:

- **Profilaxis preparto:** La posología recomendada es una dosis única de 300 µg (1500 UI), administrada mediante inyección intravenosa o intramuscular.

– **Profilaxis prenatal planificada:**

Una sola dosis de 300 µg entre las 28 y 30 semanas de embarazo. Si se identifica la necesidad de una profilaxis preparto en el período posterior a las 30 semanas de embarazo Rhophylac no debe ser retenido, sino que debe ser administrado lo antes posible.

– **Profilaxis prenatal ante las siguientes complicaciones del embarazo:**

Deben administrarse 300 µg mediante inyección intravenosa o intramuscular tan pronto como sea posible en un plazo de 72 horas después del acontecimiento de riesgo. Si han transcurrido más de 72 horas el producto no debe ser retenido, sino que debe ser administrado lo antes posible. Si es necesario, la administración de IgG anti-D debe repetirse cada 6 a 12 semanas hasta el momento del parto.

Profilaxis postparto: Deben administrarse 300 µg (1500 UI) por vía intravenosa o intramuscular en las primeras 72 horas posparto de un neonato Rh (D) positivo (D, D débil,

Dparcial). Si han transcurrido más de 72 horas, el producto no debe ser retenido, sino que debe ser administrado lo antes posible. La dosis postparto debe administrarse incluso cuando se haya administrado una dosis como profilaxis preparto, aunque se pueda demostrar la presencia de actividad residual de la profilaxis preparto en el suero materno.

Si se sospecha de una gran hemorragia materno fetal (volumen de hemorragia mayor de 4 ml de sangre fetal Rh [D] positiva), como por ejemplo, en el caso de anemia fetal o muerte fetal intrauterina, se debe determinar la extensión de la misma con un método adecuado, como la prueba de Kleihauer Betke deberán administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D según esté indicado (10 µg [50 UI] por cada 0 5 ml de eritrocitos fetales Rh [D ositivos o por cada ml de sangre fetal ,] Rh (D positiva)

- Transfusiones incompatibles de eritrocitos Rh (D) positivos en pacientes Rh (D) negativos)

La dosis recomendada es de 10 µg (50 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 0 5 ml de concentrado eritrocitario Rh (D positivo o por cada ml de sangre Rh (D) positiva transfundida. Deberá determinarse la dosis adecuada consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Se debe realizar análisis de seguimiento para eritrocitos Rh (D positivos) cada 48 horas y administrar anti D adicional hasta que se hayan depurado totalmente todos los eritrocitos Rh (D) positivos de la circulación. Se recomienda la administración intravenosa pues esto permitirá obtener niveles plasmáticos adecuados inmediatamente. Si se administra por vía intramuscular una dosis elevada, esta deberá fraccionarse en varios días.

Una dosis máxima de 3000 µg (15 000 UI suficiente en los casos de una gran transfusión incompatible independientemente de si el volumen, transfundido es mayor de 300 ml de sangre Rh (D) positiva o de 150 ml de concentrado eritrocitario Rh (D positivo Sin embargo dado el posible), riesgo de hemólisis, se sugiere no superar la dosis de 3000 µg (15 000 UI).

Las dosis recomendadas para la prevención de la isoinmunización de Rh (D) se resumen en la tabla siguiente:

Indicación	Momento de administración	Dosis
Profilaxis preparto: Profilaxis preparto planificada	Entre 28 y 30 semanas de embarazo	300 µg (1500 UI) como dosis única
Profilaxis preparto tras complicaciones del embarazo	En un plazo de 72 h tras la complicación	300 µg (1500 UI) como dosis única [†]
Profilaxis postparto:	En un plazo de 72 h tras el nacimiento	300 µg (1500 UI) como dosis única [†]
Gran hemorragia materno-fetal (> 4 ml)	En un plazo de 72 h tras la complicación	300 µg (1500 UI) como dosis única además de: • 10 µg (50 UI) por cada 0,5 ml de eritrocitos fetales Rh(D) positivos - o • 10 µg (50 UI) por cada ml de sangre fetal Rh (D) positiva
Transfusiones incompatibles	En un plazo de 72 h tras la exposición	• 10 µg (50 UI) por cada 0,5 ml de concentrado eritrocitario Rh (D) positivo transfundido - o • 10 µg (50 UI) por cada ml de sangre fetal Rh (D) positiva transfundida

[†]Puede que haya que aumentar la dosis de Rhophylac si el paciente se expone a >15 ml de eritrocitos fetales Rh (D) positivos. En este caso, siga las pautas posológicas para grandes hemorragias materno-fetales.

Población pediátrica

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh (D) positiva o del concentrado eritrocitario Rh (D) positivo transfundido, la dosis recomendada en niños y adolescentes (0 –18 años) no se considera diferente a la de los adultos. Sin embargo, la dosis adecuada deberá determinarse consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Población de edad avanzada

Dado que la posología en caso de transfusión incompatible depende del volumen de sangre Rh (D) positiva o del concentrado eritrocitario Rh (D) positivo transfundido, la dosis recomendada en los pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad) no se considera diferente a la de los adultos. No obstante, la dosis adecuada deberá determinarse consultándolo con un especialista en transfusiones sanguíneas.

Método de administración:

Para administración por vía intravenosa o intramuscular.

Al igual que con todos los productos sanguíneos, los pacientes deberán ser controlados durante al menos 20 minutos después de la administración de Rhophylac.

Rhophylac puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta o intramuscular. En casos de trastornos hemorrágicos en los que la aplicación intramuscular esté

contraindicada, Rhophylac deberá administrarse por vía intravenosa. Si se requieren dosis elevadas (>5 ml) y se opta por la administración intramuscular, se recomienda fraccionar la dosis y administrarla en diferentes sitios.

Obesidad

En los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 debe considerarse la administración intravenosa (véase la sección «Advertencias y precauciones»).

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. CIMA VAX® EGF

Expediente : 20069963
Radicado : 20201254860 / 20211292759 / 20231140072
Fecha : 26/05/2023
Interesado : Laboratorios Delta SAS

Composición: Cada vial de 8 ml contiene conjugado RHEGF-RP64K 0,8 mg

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

CIMA VAX®-EGF está indicado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIB/IV), con una dosis previa de ciclofosfamida.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora Se revoque la Resolución No. 2023019702 DE 12 de mayo de 2023, y se conceda la renovación de registro sanitario para el producto CIMA VAX® EGF.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, en relación con el recurso de reposición en la que se solicita que se revoque la Resolución No. 2023019702 DE 12 de mayo de 2023, y se conceda la renovación de registro sanitario para el producto CIMA VAX® EGF; la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que los argumentos presentados por el interesado fueron satisfactorios y por tanto, recomienda continuar con el proceso de actualización del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial de 8 ml contiene conjugado RHEGF-RP64K 0,8 mg

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

CIMAVAX®-EGF está indicado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIB/IV), con una dosis previa de ciclofosfamida.

Contraindicaciones:

CIMAVAX®-EGF se contraindica en pacientes embarazadas o lactando, en pacientes con historia de alergia a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna, en pacientes portadores de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable y arritmia cardíaca. se contraindica además en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida, así como en poblaciones pediátricas.

Precauciones y advertencias:

Uso en embarazo y lactancia: no se recomienda el uso del **CIMAVAX®-EGF** durante el embarazo y la lactancia. uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años) en los pacientes ancianos no se requieren ajustes de la dosis de **CIMAVAX®-EGF**. El perfil de seguridad en esta población es similar al descrito en población adulta. **Uso en pacientes pediátricos.** no se dispone de datos farmacológicos en población pediátrica. la experiencia clínica con **CIMAVAX®-EGF** se limita a pacientes mayores de 18 años. **CIMAVAX®-EGF** se debe usar con precaución en pacientes aquejados de insuficiencia renal o hepática. Se debe verificar la formación de la emulsión antes de administrar **CIMAVAX®-EGF**

Reacciones adversas:

Ocasionalmente se puede presentar: fiebre, vomito, cefalea, astenia y escalofríos.

Interacciones:

Se desconoce la inmunogenicidad de **CIMAVAX®-EGF** en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo terapia citotóxica u otros medicamentos inmunosupresores.

CIMAVAX®-EGF se ha administrado previo a la quimioterapia basada en platino, concomitantemente con la misma y en pacientes que la han recibido previamente. No se han observado interacciones que afecten la seguridad de los pacientes en estas condiciones.

Uso en embarazo y lactancia:

No se han realizado estudios utilizando la vacuna **CIMAVAX®-EGF** en embarazadas, mujeres lactando o pacientes en edad fértil que no hayan tomado medidas anticonceptivas.

Está contraindicado el uso de CIMAVAX®-EGF en estas poblaciones.

Efecto sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

Se desconocen los efectos de CIMAVAX®-EGF sobre la conducción de vehículos/maquinaria.

Sobredosis:

No se conocen los efectos de la sobredosificación con CIMAVAX®-EGF

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y grupo etario:

Cada dosis de CIMAVAX®-EGF está definida como 4 inyecciones aplicadas en sitios diferentes, ambas regiones glúteas y deltoides. Cada inyección contiene 1,2 ml de la emulsión que contiene el conjugado hrEGF-rP64k y el Montanide ISA 51 VG.

El tratamiento consiste en una fase de inducción que comienza con la administración de ciclofosfamida (dosis única de 200 mg/m²). Tres días después se inicia la administración de CIMAVAX®-EGF cada 14 días durante las primeras 4 dosis.

La fase de mantenimiento comprende re-inmunizaciones mensuales que se mantendrán hasta que el estado general del paciente lo permita.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto (02) al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5,0 del producto CIMAVAX® EGF se considera que:

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

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

3.6.2. VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS

Expediente : 20087287
Radicado : 20211090104 / 20221105161 / 20241033922
Fecha : 14/02/2024
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Virus vivos atenuados de Varicela de la cepa OKA / MERCK 1350 UFC

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

VARIVAX® (Refrigerada) está indicada para la vacunación contra la varicela en individuos de 12 meses de edad y mayores.

Solicitud: Recurso por el cual los interesados solicitan a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora, los siguientes puntos:

1. Revocar parcialmente la Resolución No 2024003483 de 30 de Enero de 2024 – Artículo Primero, en el sentido corregir la razón social del Titular de la vacuna VARIVAX®.
2. Revocar parcialmente la Resolución No 2024003483 de 30 de Enero de 2024 – Artículo Primero, en el sentido incluir la información de los envasadores de la vacuna VARIVAX®.
3. Revocar parcialmente la Resolución No 2024003483 de 30 de Enero de 2024 – Artículo Primero numeral 5, en el sentido de indicar que la versión actualmente aprobada de inserto e Información para prescribir para la vacuna VARIVAX® es la versión 022022 revisada en Abril de 2022.
4. Revocar parcialmente la Resolución No 2024003483 de 30 de Enero de 2024 – Artículo Segundo, en el sentido de corregir los textos de Reacciones Adversas e interacciones aprobadas para la vacuna mediante Resolución 2023031770 de 17 de Julio de 2023 (Ver Anexo No 2).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211090104 / 20221105161 / 20241033922 el interesado da respuesta al auto del Acta No. 03 DE 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., adicionalmente solicita aprobación de inserto e Información para prescribir versión 122019 allegados mediante Radicado No. 20211090104. La Sala recomienda corregir como solicita el interesado, en el sentido de que las reacciones adversas e interacciones son:

REACCIONES ADVERSAS

Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible

que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación.

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales o erupciones (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% que experimentó la Reacción	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) Oral	8.824	14,7%	0 - 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / molestia, inflamación y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8.913	19,3%	0 - 2
Erupción tipo Varicela (sitio de inyección) Mediana del número de lesiones	8.913	3,4% 2	8 - 19
Erupción tipo Varicela (generalizada) Mediana del Número de lesiones	8.913	3,8% 5	5 - 26

Además, los eventos adversos reportados más frecuentemente ($\geq 1\%$) se enumeran en orden decreciente de frecuencia, independientemente de la causalidad: enfermedad del tracto respiratorio superior, tos, irritabilidad, fatiga, alteración del sueño, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, dolor de cabeza, malestar general, dolor abdominal, otra erupción, náuseas, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedad del tracto respiratorio

inferior, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, artralgia, prurito.

La neumonitis se ha notificado raramente (<1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

Se han producido convulsiones febriles raramente (<0,1%) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka/Merck) refrigerada (n = 635) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka/Merck) (n = 323) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos diferentes formulaciones. El dolor / sensibilidad / molestia y el eritema fueron las reacciones locales reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por $\geq 10\%$ de los sujetos, independientemente de la causalidad) reportados en orden decreciente de frecuencia fueron los siguientes: fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) oral, infección de tracto respiratorio superior; otitis media; tos; rinorrea e irritabilidad. Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25,4% posterior a la segunda dosis y 21,7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66,3%) que tras la primera dosis (85,8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos en los que participaron aproximadamente 1.600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hematológico y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés para idiopathic thrombocytopenic purpura), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch-Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

INTERACCIONES

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M-M-R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), toxoides diftérico y tetánico, y vacuna contra pertussis adsorbida y vacuna combinada conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado contra Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B (Recombinante). Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M-M-R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus

b(Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de poliovirus).

Asimismo, aprobar el inserto y la información para prescribir – IPP, Versión 022022 revisada en Abril 2022, allegado mediante Radicado No. 20221075293

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 URO-VAXOM ® CAPSULAS

Expediente : 1980347
Radicado : 20211247941 / 20231201846
Fecha : 31/07/2023
Interesado : OM PHARMA S.A.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora y Rubby Aristizábal solicitan la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 11 DE 2024; NUMERAL 3.6.1 dado que el interesado solicita aclaración en lo referente a la indicación aprobada y la norma farmacológica que quedará en registro sanitario del producto en mención, como se muestra a continuación:

1. Se encuentra una inconsistencia porque en “Indicaciones” retiran la parte de “...adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias”, pero cuando hacen referencia a la nueva norma farmacológica 18.5.0.0.N50 en la que reubican el producto, si la incluyen.

Indicaciones
Prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores en <u>adultos</u>
Norma farmacológica
La Sala recomienda la exclusión del producto “Escherichia coli, LISADO BACTERIANO LIOFILIZADO OM-89 CORRESPONDIENTE A EXTRACTO LIOFILIZADO DE <i>Escherichia coli</i> cápsula 6 mg” de la Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N30 y se reubica en la nueva norma farmacológica 18.5.0.0.N50: Se acepta Lisado liofilizado de <i>Escherichia coli</i> para prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores y adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias

2. Emitir un pronunciamiento formal para aclarar a cabalidad los ítems de Indicaciones y Norma Farmacológica del concepto publicado en el Acta No. 11 de 2024 numeral 3.6.1. de la SEMNNIMB de la comisión Revisora, con el fin de esclarecer la información que quedará aprobada en el registro sanitario de URO-VAXOM ® CAPSULAS.

3. **NO** emitir acto administrativo del trámite de solicitud Unificada de Evaluación Farmacológica y Renovación para el producto: URO-VAXOM ® CAPSULAS hasta tanto se emita el respectivo pronunciamiento formal/final en actas referente a esta aclaración.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclara que le texto de la indicación es “*Prevención de infecciones recurrentes en las vías*

urinarias inferiores en adultos”, por consiguiente, el texto de la Norma Farmacológica 18.5.0.0.N50 es: Se acepta lisado liofilizado de *Escherichia coli* para prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores.

3.8.2 VARIVAX® VACUNA DE VIRUS ATENUADOS VIVOS

Expediente : 1980347
Radicado : 20211090104 / 20221105161
Fecha : 3/06/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto del Acta No. 03 de 2023 Primera Parte SEMNNIMB numeral 3.6.4, debido a que mediante Acta No. 14 de 2022 numeral 3.5.3. se conceptuó información farmacológica actualizada en relación con las Reacciones Adversas e interacciones aprobadas, inserto e Información para prescribir para la vacuna VARIVAX® versión 022022 revisada en Abril de 2022 y mediante el cual se generó el acto administrativo Resolución 2023031770 de 17 de Julio de 2023, con el fin de continuar con el trámite de recurso de reposición de la Modificación por cambio normativo del registro sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211090104 / 20221105161 / 20241033922 el interesado da respuesta al auto del Acta No. 03 DE 2023 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., adicionalmente solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 122019 allegados mediante Radicado No. 20211090104. La Sala recomienda corregir como solicita el interesado, conforme a la solicitud de recurso de reposición conceptuado en el numeral 3.6.2 de la presente Acta, en el sentido de que las reacciones adversas e interacciones son:

REACCIONES ADVERSAS

Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna informadas durante los ensayos clínicos fueron evaluadas por los investigadores del estudio como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionadas con la vacuna y se resumen a continuación.

En los estudios clínicos, se administró la vacuna de virus vivos contra la varicela (Oka/Merck) (en lo sucesivo denominada vacuna contra la varicela (Oka/Merck)) a más de 17.000 niños, adolescentes y adultos sanos. La vacuna contra la varicela (Oka/Merck) fue generalmente bien tolerada.

En un estudio doble ciego controlado con placebo entre 956 niños y adolescentes sanos, en 914 de los cuales se confirmó serológicamente que eran susceptibles a la varicela, las

únicas reacciones adversas que ocurrieron en una tasa significativamente mayor en los receptores de la vacuna que en los que recibieron placebo fueron dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección y erupción tipo varicela.

Niños de 1 a 12 años

Régimen de una dosis en niños

En estudios clínicos que involucraron niños sanos monitoreados hasta por 42 días después de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck), la frecuencia de fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones se reportaron como se muestra en la tabla 1:

Tabla 1: Fiebre, reacciones locales o erupciones (%) en Niños de 1 a 12 años durante los 0 a 42 días tras la recepción de una dosis única de vacuna contra varicela (Oka/Merck)

Reacción	N	% que experimentó la Reacción	Ocurrencia máxima durante los días posteriores a la vacunación
Fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) Oral	8.824	14,7%	0 - 42
Quejas en el lugar de inyección (dolor / molestia, inflamación y / o eritema, erupción, prurito, hematoma, induración, rigidez)	8.913	19,3%	0 - 2
Erupción tipo Varicela (sitio de inyección) Mediana del número de lesiones	8.913	3,4% 2	8 - 19
Erupción tipo Varicela (generalizada) Mediana del Número de lesiones	8.913	3,8% 5	5 - 26

Además, los eventos adversos reportados más frecuentemente ($\geq 1\%$) se enumeran en orden decreciente de frecuencia, independientemente de la causalidad: enfermedad del tracto respiratorio superior, tos, irritabilidad, fatiga, alteración del sueño, diarrea, pérdida de apetito, vómitos, otitis, dolor de cabeza, malestar general, dolor abdominal, otra erupción, náuseas, escalofríos, linfadenopatía, mialgia, enfermedad del tracto respiratorio inferior, reacciones alérgicas (incluso erupción alérgica, urticaria), cuello rígido, artralgia, prurito.

La neumonitis se ha notificado raramente ($<1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

Se han producido convulsiones febriles raramente ($<0,1\%$) en niños vacunados con vacuna contra varicela (Oka/Merck); no se ha establecido una relación causal.

La seguridad clínica de vacuna contra varicela (Oka/Merck) refrigerada ($n = 635$) se comparó con la de la formulación congelada autorizada de vacuna contra varicela (Oka/Merck) ($n = 323$) durante 42 días después de la vacunación en niños de 12 a 23 meses de edad. Los perfiles de seguridad fueron comparables para las dos diferentes formulaciones. El dolor / sensibilidad / molestia y el eritema fueron las reacciones locales

reportadas con más frecuencia. Los eventos adversos sistémicos más comunes (informados por $\geq 10\%$ de los sujetos, independientemente de la causalidad) reportados en orden decreciente de frecuencia fueron los siguientes: fiebre $\geq 102,0^{\circ}\text{F}$ ($38,9^{\circ}\text{C}$) oral, infección de tracto respiratorio superior; otitis media; tos; rinorrea e irritabilidad. Seis sujetos informaron eventos adversos graves.

Régimen de Dos Dosis en niños

En un estudio clínico, 981 niños recibieron 2 dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck), con 3 meses de diferencia y fueron seguidos activamente durante 42 días después de cada dosis. El régimen de dos dosis de la vacuna contra varicela tuvo un perfil de seguridad comparable al del régimen de una dosis. La incidencia general de molestias en el sitio de inyección (principalmente eritema e inflamación) observadas en los primeros 4 días después de la vacunación fue de 25,4% posterior a la segunda dosis y 21,7% posterior a la primera dosis, mientras que la incidencia general de molestias clínicas sistémicas en el periodo de seguimiento de 42 días fue menor tras la segunda dosis (66,3%) que tras la primera dosis (85,8%).

Adolescentes y adultos de 13 años y mayores

En estudios clínicos en los que participaron aproximadamente 1.600 adolescentes y adultos sanos, la mayoría de los cuales recibieron dos dosis de vacuna contra la varicela (Oka/Merck) y fueron monitoreados hasta por 42 días después de cualquier dosis, se reportaron fiebre, molestias en el sitio de inyección o erupciones en orden decreciente de frecuencia de la siguiente manera: molestias en el sitio de inyección (dolor, eritema, inflamación, erupción, prurito, pirexia, hematoma, induración, entumecimiento); fiebre oral $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ (100°F); erupción tipo varicela (generalizada, mediana de 5 lesiones); erupción tipo varicela (sitio de inyección, mediana de 2 lesiones).

Se han reportado los siguientes efectos secundarios adicionales, independientemente de la causalidad, desde la comercialización de la vacuna:

Cuerpo en general: Anafilaxia (incluyendo shock anafiláctico) y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial y edema periférico; anafilaxia en individuos con o sin antecedentes alérgicos.

Trastornos oculares: Retinitis necrotizante (reportada solamente en individuos inmunocomprometidos).

Trastornos Gastrointestinales: Náuseas; vómito.

Sistema Hematológico y Linfático: Anemia aplásica; trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática (ITP, por sus siglas en inglés para idiopathic thrombocytopenic purpura), linfadenopatía.

Infecciones e Infestaciones: Varicela (cepa de la vacuna).

Nervioso/Psiquiátrico: Encefalitis†; accidente cerebrovascular; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré; parálisis de Bell; ataxia; convulsiones febriles y no febriles; meningitis aséptica, meningitis†, mareo; parestesia; irritabilidad.

Respiratorio: Faringitis; neumonía/neumonitis; infección del tracto respiratorio superior.

Piel: Síndrome de Stevens-Johnson; eritema multiforme; púrpura de Henoch-Schönlein; infecciones bacterianas secundarias de piel y tejidos blandos, incluyendo celulitis; herpes zóster†.

† Se han reportado casos causados por varicela de tipo silvestre o cepa de varicela de la vacuna en individuos inmunocomprometidos o individuos inmunocompetentes.

INTERACCIONES

La vacunación debe diferirse durante al menos 5 meses después de transfusiones de sangre o plasma, o de la administración de inmunoglobulina o inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG, por sus siglas en inglés, varicela zoster immune globulin).

Después de la administración de VARIVAX® (Refrigerada), no debe administrarse ninguna inmunoglobulina que incluya VZIG durante 2 meses, a menos que su uso supere los beneficios de la vacunación.

No hay casos de Síndrome de Reye observados tras la vacunación con Varivax®.

Los receptores de la vacuna deben evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas después de la vacunación con VARIVAX® (Refrigerada), ya que se ha reportado síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante la infección por varicela de tipo silvestre.

Los resultados de los estudios clínicos indican que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con M-M-R II (Vacuna de Virus Vivos contra Sarampión, Parotiditis y Rubéola), toxoides diftérico y tetánico, y vacuna contra pertussis adsorbida y vacuna combinada conjugada contra Haemophilus influenzae tipo b, o vacuna combinada de Conjugado contra Haemophilus influenzae tipo b (Conjugado de Proteínas Meningocócicas) y vacuna contra Hepatitis B (Recombinante). Si VARIVAX® (Refrigerada) no se administra concomitantemente con M-M-R II, se debe observar un intervalo de 1 mes entre las 2 vacunas de virus vivos.

Información limitada de un producto experimental que contiene la vacuna contra la varicela sugiere que VARIVAX® (Refrigerada) se puede administrar concomitantemente con DTaP (difteria, tétanos, pertussis acelular) y PedvaxHIB [Vacuna Conjugada contra Haemophilus b(Conjugado de Proteínas Meningocócicas)] utilizando sitios de inyección y jeringas separadas y con OPV (vacuna oral de poliovirus).

Asimismo, aprobar el inserto y la información para prescribir – IPP, Versión 022022 revisada en Abril 2022, allegado mediante Radicado No. 20221075293

3.8.3 MYAKEPT 11,3 MG POLVO PARA RECONSTRUIR A SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20154821
Radicado : 20181243508 / 20191108728
Fecha : 10/06/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Solicitud: Rubby Aristizábal solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora una aclaración del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.2.3, en el sentido de:

(i) Eliminar de las indicaciones del producto Myalept®, así como de la descripción de la norma farmacológica, la palabra “genéticamente”, de forma que las indicaciones y la descripción de la norma farmacológica del producto queden redactadas de la siguiente manera:

Indicaciones:

Está indicado como complemento a la dieta a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:

- con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas, en adultos y niños de 2 años o mayores.
- con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

(...)

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N240, únicamente con la indicación Está indicado como complemento a la dieta a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:

- con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas, en adultos y niños de 2 años o mayores.
- con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aclaración del concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.1.2.3, teniendo en cuenta que dentro de las indicaciones conceptuadas se incluyó la palabra “confirmadas genéticamente”, información que no corresponde a las indicaciones del producto ya que no está sustentada en la documentación presentada dentro del dossier, ni existen publicaciones que la respalden, por lo tanto solicita sea eliminada esta frase de las indicaciones del producto Myalept®, principio activo metreleptina.

El interesado adjunta dos publicaciones y una carta de experto:

Yang et al. (2014). Estudio observacional de 2000 pacientes consecutivos con secuenciación clínica del exoma completo analizados entre junio de 2012 y agosto de 2014. Los pacientes eran principalmente pediátricos (1756 [88%]; edad media, 6 años. Se obtuvo un diagnóstico molecular en 504 pacientes (25,2%), con un 58% de mutaciones

diagnósticas no comunicadas previamente. La tasa de diagnóstico molecular fue más alta para los niños con hallazgos neurológicos específicos (36,1%). La tasa de diagnóstico molecular del 25% puede estar infravalorada debido a las limitaciones técnicas actuales de la secuenciación del exoma: (1) proporcionar una cobertura del 100% de las regiones codificantes debido a la arquitectura de la secuencia (p. ej., alto contenido de G + C) y (2) la capacidad de detectar variantes en el número de copias.

En el 25% de los casos que recibieron un diagnóstico molecular, esta información puso fin a la odisea diagnóstica, proporcionó un tratamiento médico más informado y permitió una determinación precisa de los riesgos reproductivos; sin embargo, relativamente pocos casos dieron lugar a un tratamiento específico para revertir la enfermedad.

Rodríguez, P.E. (2023). Estudio descriptivo transversal, retrospectivo, cuyo objetivo fue determinar el rendimiento diagnóstico de la secuenciación de exoma en trio e individual en un grupo de pacientes colombianos con sospecha clínica de enfermedad genética monogénica, así como el rendimiento diagnóstico por grupos de fenotipos, entre junio de 2020 y mayo de 2021. Se incluyeron un total de 100 casos. La edad media fue de 8.6 años, y siete casos eran hijos de padres consanguíneos. El rendimiento diagnóstico fue del 29% para el análisis de exomas únicos y del 32% para el análisis en trio. El mayor rendimiento se encontró en la parálisis (71.3%), seguido de la hipoacusia (55.5%), la microcefalia (50%), la hipertensión pulmonar (50%) y las alteraciones hematológicas (50%).

Este trabajo evidencia la necesidad de realizar estudios adicionales aumentando el tamaño de muestra y las características sociodemográficas para esclarecer indicaciones precisas para solicitar estudios de exoma en el ámbito clínico colombiano.

La Sala recomienda aclarar el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNMB numeral 3.1.2.3., en lo relacionado a las indicaciones aprobadas así:

Indicaciones:

Está indicado como complemento a la dieta a modo de tratamiento sustitutivo para tratar las complicaciones derivadas de un déficit de leptina en pacientes:

- Con lipodistrofia adquirida generalizada (síndrome de Lawrence) o lipodistrofia congénita generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip) confirmadas, en adultos y niños de 2 años o mayores.
- Con lipodistrofia parcial familiar o lipodistrofia adquirida parcial (síndrome de Barraquer-Simons) confirmadas, en adultos y niños de 12 años o mayores para los cuales los tratamientos habituales no hayan logrado un control metabólico adecuado.

3.8.4 NGENLA® 60 mg Solución para Inyección

Expediente : 20251339
Radicado : 20231076809
Fecha : 24/03/2023
Interesado : PFIZER S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta las consideraciones, aclarar lo establecido en Acta No. 09 de 2024, numeral 3.1.2.4. en el sentido de conceptuar acerca de la Evaluación Farmacológica para el producto NGENLA® 60 mg Solución para Inyección y el concepto en su totalidad para la concentración de NGENLA® 24 mg Solución para Inyección, solicitada para su evaluación mediante los Radicados No. 20231076809 / 20231077233 de fechas 24 de marzo de 2023 y 27 de marzo de 2023, detallando lo siguiente:

- Aprobación de Evaluación Farmacológica.
- Indicaciones aprobadas de acuerdo a lo solicitado “para el tratamiento de niños y adolescentes a partir de los 3 años con trastornos del crecimiento debido a una secreción insuficiente de la hormona del crecimiento”.
- Inclusión en normas farmacológicas.
- Aprobación de la información para prescribir versión LLD_COL_EU-CP_05DIC2022_V1, y del inserto e instructivo de uso para el paciente versión LL-PLD_COL_EU-CP_05DIC2022_V1.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el concepto emitido en el Acta No. 09 DE 2024 SEMNIMB, numeral 3.1.2.4, aplica para el producto NGENLA® 24 mg solución para inyección así:

“ (...) ”

Como soportes presenta:

Estudios preclínicos en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (glucoproteína compuesta), que incluyeron estudios de unión a receptor, cinéticos, de actividad farmacológica, inmunogenicidad, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, en los que se evidenciaron efectos similares a los de la hormona de crecimiento, con una mayor vida media; no se identificaron señales de seguridad diferentes a lo conocido para la hormona de crecimiento.

Estudio fase 1 (CP-4-001, CP-4-007) realizado en voluntarios sanos; adicionalmente, presenta análisis y/o modelamientos cinéticos y algunos farmacodinámicos basados en los resultados de algunos de los estudios clínicos (estudios PMAR-EQDD-C031c-DP3-853, PMAR-EQDD-C031b-DP3-1002, PMAR-EQDD-C031b-DP4-1104, PMAR-EQDD-C031b-DP3-1093, PMAR-EQDD-C031b-DP4-1121).

Estudios fase 2 para determinación de dosis y frecuencia de administración en pacientes con déficit de hormona de crecimiento adultos (PMAR-EQDD-C031b-DP4-1103, CP-4-003) y niños (CP-4-004), en este último también se realizaron evaluaciones de eficacia.

Fase 3 en niños NCT02968004 (CP-4-006) y NCT03831880 (C0311002), en adultos NCT01909479 (CP-4-005).

Como soporte clínico principal para la indicación solicitada presenta el estudio NCT02968004 (CP-4-006) de fase 3 abierto, aleatorizado, con 12 meses de duración que evaluó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea (SC) de somatrogón (0,66 mg/kg una vez a la semana) en comparación con la terapia con genotropin (0,034 mg/kg/día); incluyó 224 niños prepúberes con deficiencia de la hormona del crecimiento.

Los investigadores reportan no inferioridad de somatrogón vs genotropín en la variable principal velocidad de crecimiento (10,10 vs 9,78 cm/año; diferencia no mayor a -1,8 cm), tampoco se encontraron diferencias importantes en otras variables secundarias de eficacia, incluida una evaluación exploratoria de calidad de vida; adicionalmente, se encontró que el avance en la edad ósea no excedió el avance en la edad cronológica.

Los pacientes que recibieron somatrogón presentaron mayores valores del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), 29 sujetos presentaron una puntuación de desviación estándar (SDS) del IGF-1 >2 en cualquier momento durante el estudio principal (26/109 en el grupo con el somatrogón y 3/115 en el grupo con el genotropín), 12 sujetos que requirieron una reducción de la dosis de somatrogón.

La incidencia general de sujetos con eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) por cualquier causalidad resultó ser equilibrada entre ambos grupos de tratamiento (87,2 vs 84,3), no obstante, la cantidad de EAET fue mayor en el grupo tratado con el somatrogón (868 en 109 pacientes vs 570 en 115 pacientes).

Un mayor número de pacientes presentaron anticuerpos antimedamento en el grupo que recibió somatrogón (84/109 vs 18/115), en dos de los pacientes que recibieron somatrogón se detectaron anticuerpos neutralizantes.

Los datos de seguimiento abierto de un solo brazo de pacientes incluidos en el estudio NCT02968004 por 12 meses adicionales de tratamiento con somatrogón son consistentes con los de la primera parte del estudio, existen reportes con 3 años de seguimiento.

Como soporte clínico adicional presenta resultados del estudio NCT01592500 (CP-4-004) fase 2, evaluó seguridad, eficacia y tolerabilidad de los tres niveles de dosis de somatrogón (MOD-4023) en comparación con el tratamiento diario con hormona de crecimiento humana recombinante (r-hGH) en niños prepúberes con deficiencia de la hormona del crecimiento. Incluyó 53 pacientes.

En la visita de los 12 meses, la media de la velocidad de crecimiento (HV) de las cohortes con somatropín correspondió a 10,4 cm/año (IC del 95%: 8,9; 12,0), a 11,0 cm/año (IC del 95%: 9,7; 12,2) y a 11,4 cm/año (IC del 95%: 9,2; 13,7) en las cohortes 1, 2 y 3, respectivamente. La media de la HV para el grupo

con el Genotropin correspondió a 12,5 cm/año (IC del 95%: 11,0; 13,9 cm/año). Treinta de los pacientes que recibieron el tratamiento con somatropín (71,4%; N=42, cohortes 1 a la 3), presentaron un total de 131 eventos adversos (EA). Ocho pacientes a quienes se les administró el Genotropin® (72,7%; N=11) presentaron un total de 33 EA. No se produjeron EA que provocaran la interrupción de los tratamientos con MOD-4023 o con el Genotropin.

Los datos de seguimiento abierto de un solo brazo de pacientes incluidos en el estudio NCT01592500 (en FDA dice 7 años) adicionales de tratamiento con somatrogón son consistentes con los de la primera parte del estudio.

Adicionalmente, presenta el estudio NCT03831880 (C0311002) de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto y cruzado que evaluó la percepción del sujeto de la carga de tratamiento con la administración semanal de la hormona del crecimiento (somatrogón) en comparación con las inyecciones diarias de la hormona del crecimiento (Genotropin®) en niños con insuficiencia de la hormona de crecimiento; incluyó 87 pacientes (43 en la secuencia de Genotropin® y luego de somatrogón; y 44 en la secuencia del somatrogón y luego del Genotropin®), quienes fueron tratados durante 12 semanas con cada uno de los tratamientos. Mediante el cuestionario de la DCOA 1 se encontró una mayor carga de tratamiento evaluada con el puntaje total de interferencia global de la vida durante la administración diaria de Genotropin® (24,1 vs 8,4). No se hicieron evaluaciones de eficacia.

El estudio NCT01909479 (CP-4-005) de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (DBPC) fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de un producto de hormona del crecimiento humano (hGH) de acción prolongada (MOD-4023, somatrogón) en sujetos adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento 202 participantes se asignaron de forma aleatoria en una proporción 2:1 para recibir el somatrogón o el placebo. En la semana 26 no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la variable principal cambio en la masa adiposa (FM) (kg) del tronco, en algunas variables secundarias se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La Sala considera que, dado que somatrogón es hormona de crecimiento humana con modificaciones que esencialmente afectan la farmacocinética, no recomienda la declaración de nueva entidad química ni la protección de datos a la información no divulgada de conformidad con el establecido por el Decreto 2085 de 2002.

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

3.8.5 ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS

Radicado : 20241080909
Fecha : 05/04/2024
Interesado : WILLOW PHARMA SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de la Comisión Revisora de Medicamentos y Productos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.3.7 en el sentido de indicar si el mismo es aplicable también a cápsulas blandas en las cuales no se modifique la liberación del o los principios activos.

CONCEPTO: Revisada la solicitud presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.3.7, en el sentido de indicar que, el mismo no aplica para cápsulas blandas en las cuales no se modifica la liberación de los principios activos.

3.8.6 VERZENIO 50 MG, VERZENIO 150 MG

Expediente : 20187782; 20187776
Radicado : 20211188661 / 20221153523 / 20231216013
20211188671 / 20221135513 / 20231215857
Fecha : 14/08/2023
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc

Solicitud: El Grupo Apoyo Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2024 numeral 3.4.1.1. y Acta No. 5 de 2024 numeral 3.4.2.2., por cuanto pese a tratarse de la misma solicitud la decisión final es distinta. Adicionalmente, en caso de que proceda, se solicita realizar pronunciamiento frente a todos los demás ítems modificados por parte del interesado (Indicaciones, precauciones o advertencias, y reacciones adversas).

Cabe mencionar, para los fines que haya a lugar, que existe un tercer producto relacionado:

VERZENIO ® 100 mg
Expediente : 20188001
Radicado : 20211188665 / 20221132969

Sin embargo, para este el interesado no interpuso recurso de reposición

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aclaración de la aprobación de las Acta No. 5 de 2024 numeral 3.4.2.2 y Acta No. 12 de 2024 numeral 3.4.1.1., donde se negó la indicación para Verzenio 150 mg y se aprobó la de Verzenio 50 mg en el recurso de reposición. Para la concentración Verzenio 100 mg no fue interpuesto recurso alguno.

Analizada la secuencia de las evaluaciones, la Sala encuentra que para el trámite de verzenio 50 mg fue evaluada información suficiente que permitió la aprobación como lo indica el Acta No. 12 de 2024 numeral 3.4.1.1.

Por lo anterior, la Sala aclara que el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2024 numeral 3.4.1.1. aplica para la concentración Verzenio 100 mg y Verzenio 150 mg en el sentido de

aprobar las modificaciones solicitadas para los productos de la referencia con la siguiente información así:

Cáncer de mama temprano:

Abemaciclib (Verzenio®) está indicado en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia.

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia deben tener las siguientes características clínicas y patológicas:

- 4 o más metástasis de ganglio linfático axilar o,**
- En pacientes con 1-3 ganglio linfático positivos, el tumor debe ser ≥ 5 cm o Ki-67 $\geq 20\%$ o el tumor debe ser de Grado 3.**

En mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, la terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa debe combinarse con un agonista de hormona liberadora de hormona luteinizante.

***No se ha demostrado que la administración de abemaciclib (Verzenio®) en combinación con terapia endocrina, para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo y alto riesgo de recurrencia aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.**

Nuevas precauciones y advertencias:

Diarrea

La incidencia de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre 81% y el 90% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). La diarrea Grado 3 en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre el 8% y el 20%. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. El tiempo de aparición y resolución de la diarrea fue similar en todos los estudios. En los pacientes tratados con VERZENIO®, el tiempo medio hasta el inicio del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), y la duración media de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y de 5 a 8 días respectivamente. En todos los estudios, del 19% al 23% de los pacientes con diarrea requirieron una omisión de la dosis de VERZENIO® y del 13% al 22% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones blandas, deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se

debe suspender VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado menor o igual a 1, y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja (ver sección Posología y Modo de Administración).

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en los pacientes que recibieron VERZENIO y varió del 37% al 46% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). Se produjo una disminución mayor o igual a 3 en el recuento de neutrófilos (según hallazgos de laboratorio) en los pacientes tratados con VERZENIO y osciló entre el 19% y el 32%. En todos los estudios, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 29 días a 33 días, y la duración media de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 11 días a 16 días.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico (ver sección Información para Asesorar al Paciente).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO® en EBC (monarchE), el 3% de los pacientes experimentaron ILD/neumonitis de cualquier grado: el 0,4% fueron de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (<0,1%). En pacientes tratados con VERZENIO® en los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

Hepatotoxicidad

La aparición de ALT y AST de grado mayor o igual a 3 aumentó en los pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 6% y entre el 2% y el 3%, respectivamente.

En todos los estudios, el tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de ALT de grado mayor o igual a 3 osciló entre 57 días y 87 días y el tiempo medio hasta la resolución hasta el grado menor a 3 fue de 13 a 14 días. El tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de AST de grado mayor o igual a 3 varió de 71 días y 185 días y el tiempo medio hasta la resolución a Grado <3 varió de 11 días a 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

Tromboembolismo Venoso

La aparición de eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado en pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 5%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte medicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con EBC con un evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con MBC con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4.

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Uso en Poblaciones Específicas **Embarazo**

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección Datos en animales). Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Se recomienda hacer pruebas

de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

Anticoncepción

Mujeres

VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de VERZENIO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En general, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores o iguales de 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15,4% tenía 65 años o más y el 2,7% tenía 75 años o más.

De los 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (mayores o iguales al 5%) Grado 3 o 4 en los pacientes mayores o iguales a 65 años de edad que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CL cr mayores o iguales a 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Reducir la frecuencia de administración cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Crisis visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea
- Neutropenia
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis
- Hepatotoxicidad
- Tromboembolia venosa

Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

monarchE: VERZENIO en combinación con terapia endocrina como tratamiento adyuvante.

Pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo para HR, HER2 negativo y ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia monarchE fue un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina o terapia endocrina sola. La elección de la terapia endocrina estándar, como el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, con o sin supresión de la función ovárica o supresión de andrógenos según la práctica estándar, fue determinada por el investigador. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de tratamiento del estudio de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, la terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. La terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. En el momento del análisis final de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), En el momento del análisis intermedio 1 de supervivencia general (SG), la duración media del tratamiento fue de 24 meses tanto para VERZENIO como para el tratamiento endocrino en el grupo de VERZENIO más terapia endocrina. La mediana de cumplimiento de la dosis fue del 98% para VERZENIO.

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina. Las reacciones adversas de cualquier grado que condujeron a reducciones de la dosis de Verzenio

ocurrieron en mayores o iguales al 5% de los pacientes debido a diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

En el brazo de VERZENIO más terapia endocrina, se notificó la interrupción permanente de VERZENIO debido a un evento adverso en 19% de los pacientes, incluido el 7% de los pacientes que interrumpieron ambos fármacos del estudio. En el grupo de terapia endocrina solamente, el 1,1% de los pacientes interrumpieron permanentemente el fármaco del estudio debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de VERZENIO fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

Se notificaron muertes durante el tratamiento o durante los 30 días de seguimiento de la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, en 21 casos (0,8%) de pacientes tratados con VERZENIO más terapia endocrina versus 19 casos (0,7%) de pacientes tratados con terapia endocrina sola. Las causas de muerte durante el tratamiento y durante el seguimiento de 30 días en pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina fueron: enfermedad del estudio (6), muertes relacionadas con COVID-19 (3), insuficiencia cardíaca (n = 2), paro cardíaco (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), fibrilación ventricular (n = 1), hemorragia cerebral (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1), neumonitis (n = 1), hipoxia (n = 1), diarrea (n = 1), trombosis de la arteria mesentérica (1) y deterioro general de la salud física (n = 1).

Las reacciones adversas más comunes notificadas (mayores o iguales a 20%) en el grupo de Verzenio más terapia endocrina sola fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga, leucopenia, náuseas y anemia, y dolor de cabeza (tabla 11). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con más frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia. Las anomalías de laboratorio se muestran en la Tabla 12.

El perfil de seguridad para hombres tratados con VERZENIO en combinación con terapia endocrina es consistente con el observado en mujeres.

Tabla 11: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

	VERZENIO más Terapia Endocrina N=2791			Terapia Endocrina Sola N=2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea ^a	84	8	0	9	<1	0
Náusea	30	<1	0	9	<1	0
Vómito	18	<1	0	5	<1	0
Estomatitis ^a	14	<1	0	5	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^{c,d}	51	45	<1	39	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^e	46	19	<1	6	<1	<1
Anemia ^e	24	2	<1	4	<1	<1
Leucopenia ^f	38	11	<1	7	<1	0
Linfopenia ^h	14	5	<1	3	<1	0

Trombocitopenia [†]	13	1	<1	2	<1	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga [‡]	41	3	0	18	<1	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	11	0	0	3	0	0
Sarpullido ^k	11	<1	0	5	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	12	<1	0	2	<1	0
Investigaciones						
Incremento Alanina aminotransferasa	12	3	<1	6	0	0
Incremento Aspartato aminotransferasa	12	2	<1	5	0	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de Cabeza	20	<1	0	15	<1	0
Mareo	11	<1	0	7	<1	0

^a Se informó un evento de Grado 5 en el brazo de VERZENIO más terapia endocrina.

^b Incluye ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^c Se notificaron cuatro eventos de Grado 5 en el brazo de terapia endocrina sola. Se informaron ocho eventos de Grado 5; 3 en el brazo de Verzenio plus endocrino y 5 en el brazo de terapia endocrina sola.

^d Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clase de órganos del sistema Infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (> 5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

^e Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^f Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^g Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.

^h Incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos.

ⁱ Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^j Incluye astenia, fatiga.

^k Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Las reacciones adversas adicionales en monarchE notificadas en pacientes tratados con VERZENIO incluyen:

- **Prurito-9%**
- **Dispepsia-8%**
- **Trastorno ungueal: 6%** (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, pigmentación ungueal, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicalgia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis)
- **Aumento de lagrimeo-6%**
- **Disgeusia-5%**
- **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis: 3%** (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- **Eventos tromboembólicos venosos (TEV) - 3%** (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con el dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa del miembro).

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

	VERZENIO más Terapia Endocrina			Terapia Endocrina Sola		
	N=2791			N=2800		
Alteración de Laboratorio	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	99	<1	0	91	<1	0
Descenso en el recuento de leucocitos	89	19	<1	28	1	0
Anemia	68	<1	0	17	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	84	18	<1	23	12	<1
Descenso en el recuento de linfocitos	59	13	<1	24	2	<1
Descenso en el	37	<1	<1	10	<1	<1

recuento de plaquetas						
Incremento de aminotransferasa de alanina	37	3	<1	24	1	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	31	2	<1	18	<1	0
Hipocalcemia	11	1	<1	4	<1	<1

MONARCH 3 Terapia inicial con VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de VERZENIO y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de VERZENIO y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en mayores o iguales al 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%),

insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) en el brazo de VERZENIO y mayores o iguales al 2% más que el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 13). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días. Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en monarchE

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
Alteración de Laboratorio	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores

alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en mayores o iguales al 5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo y fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales a 20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 15). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (mayores o iguales a 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 15: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^a	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 16: Alteraciones de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el	63	12	<1	32	2	0
recuento de linfocitos						
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de

los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente). Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 17). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección Posología y Modo de Administración). Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17: Reacciones Adversas (mayores o iguales al 10% de los Pacientes) en MONARCH
1

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 18: Alteraciones de Laboratorio en pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.

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

3.8.7 TYVASO® 0,6 MG/ML AMPOLLA

Expediente : 20154250
 Radicado : 20231086008
 Fecha : 4/04/2023
 Interesado : FERRER INTERNACIONAL S.A.

Solicitud: Rubby Aristizábal solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora una aclaración del concepto del Acta No. 11 de 2024, numeral 3.4.1.3, teniendo en cuenta lo siguiente:

1. Emitir un pronunciamiento interno en relación con los apartados no incluidos en el concepto del Acta No. 11 de 2024 numeral 3.4.1.3., a pesar de tratarse de información farmacológica importante para el paciente, sin enviarlo a sesión por parte de la Sala Especializada (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora. Se aclara nuevamente que dicho pronunciamiento nos evitará reprocesos tanto a nosotros como a su Despacho, ya que consideramos un presunto error de su despacho al no transcribir en el acta textualmente la información de seguridad y eficacia consignada en el inserto allegado mediante radicado No. 20231086008 de 04/04/2023.
2. Evaluar el inserto, versión Mayo de 2024 allegado mediante alcance al radicado inicial No. 20231086008 del 04 de abril de 2024 y emitir concepto bajo **Resolución Juramentada** (en lo posible sin necesidad de generar un auto de requerimiento ya que nos estaríamos acogiendo de manera anticipada al Acta No. 11 de 2024 numeral 3.4.1.3) teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente descritos, en el cual el número de radicado será informado a través del correo electrónico: 'grupoapoyocomisionrevisora@invima.gov.co', para su evaluación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado, dado que no se incluyó parte de la información farmacológica del producto de referencia. Por lo tanto, la información queda así:

Composición: Cada ampolla de 2,9 ml contiene 1,74 mg de Treprostinilo (0,6 mg por ml).

Forma farmacéutica: Solución estéril para inhalación oral

Indicaciones

Hipertensión arterial pulmonar

Tyvaso es un vasodilatador, análogo de la prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la clase III de la clasificación de la NYHA.

Hipertensión pulmonar asociada a EPI

Tyvaso está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP- EPI; Grupo 3 de la OMS).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nueva Modificación de dosificación / grupo etario
POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología habitual en adultos

Tyvaso está destinado a la inhalación oral mediante el sistema de inhalación Tyvaso, que consiste en un dispositivo de administración pulsátil ultrasónico y sus accesorios.

Tyvaso se dosifica en 4 sesiones de tratamiento al día, separadas y espaciadas por igual, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento dura de 2 a 3 minutos. Las sesiones de tratamiento deben espaciarse aproximadamente 4 horas.

Dosis inicial:

El tratamiento debe iniciarse con 3 inspiraciones de Tyvaso (8 mcg de treprostinil) por sesión de tratamiento 4 veces al día. Si no se toleran las 3 inspiraciones, reducir a 1 o 2 inspiraciones y posteriormente aumentar a 3 inspiraciones, según se tolere.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse en 3 inspiraciones adicionales por sesión de tratamiento, 4 veces al día a intervalos aproximados de 1 a 2 semanas. Los estudios que han establecido la eficacia en pacientes con HAP y HP- EPI han utilizado dosis objetivo de 9 a 12 inspiraciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden la titulación a la dosis objetivo, Tyvaso debe continuarse a la dosis más alta tolerada.

Si se pierde o interrumpe una sesión de tratamiento programada, la terapia debe reanudarse lo antes posible a la dosis habitual.

Administración

Tyvaso debe utilizarse únicamente con el Sistema de Inhalación Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para el funcionamiento del Sistema de Inhalación Tyvaso y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco debido a un mal funcionamiento del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo de reserva del Sistema de Inhalación Tyvaso. En caso de que se pierda o interrumpa una sesión de tratamiento programada, reanude la terapia lo antes posible.

No mezcle Tyvaso con otros medicamentos del Sistema de Inhalación Tyvaso. No se ha estudiado la compatibilidad de Tyvaso con otros medicamentos.

El Sistema de Inhalación Tyvaso debe prepararse para su uso cada día de acuerdo con las instrucciones de uso. Una ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicación para las 4 sesiones de tratamiento en un solo día. Antes de la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar la parte superior de una sola ampolla de Tyvaso y exprimir todo el contenido en el recipiente del medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones diarias de tratamiento, el dispositivo debe taparse y guardarse en posición vertical con la medicación restante en su interior.

Al final de cada día, deben desecharse el recipiente y los restos de medicación. El dispositivo debe limpiarse cada día siguiendo las instrucciones de uso.

Evite el contacto de la solución Tyvaso con la piel o los ojos. Si Tyvaso entra en contacto con la piel o los ojos, enjuague inmediatamente con agua. No ingiera por vía oral la solución Tyvaso.

Nueva Modificación precauciones y advertencias

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Riesgo de hipotensión sintomática

Treprostinil es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con Tyvaso puede producir hipotensión sintomática.

Riesgo de hemorragia

Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

Efecto de otros medicamentos sobre el Treprostinil

La administración conjunta de un inhibidor de la enzima 2C8 del citocromo P450 (CYP) (por ejemplo, gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (tanto $C_{m\acute{a}x}$ como AUC) al treprostinilo. La administración conjunta de un inductor de la enzima CYP2C8 (por ejemplo, rifampicina) puede disminuir la exposición al treprostinil. Es probable que el aumento de la exposición incremente los eventos adversos asociados a la administración de treprostinilo, mientras que es probable que la disminución de la exposición reduzca la eficacia clínica [véanse Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].

Broncoespasmo

Al igual que otras prostaglandinas inhaladas, Tyvaso puede causar broncoespasmo agudo. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), u otra hiperreactividad bronquial, tienen un mayor riesgo de broncoespasmo. Asegúrese de que dichos pacientes reciben un tratamiento óptimo para la enfermedad reactiva de las vías respiratorias antes y durante el tratamiento con Tyvaso solución para inhalación

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Los limitados informes de casos de uso de treprostinil en mujeres embarazadas son insuficientes para informar de un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Sin embargo, existen riesgos para la madre y el feto asociados con la hipertensión arterial pulmonar (ver Consideraciones Clínicas). En estudios con animales, no se observaron efectos adversos para la reproducción y el desarrollo con treprostinilo a ≥ 9 y ≥ 145 veces la exposición humana cuando se basó en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de treprostinilo de 54 mcg.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad La hipertensión arterial pulmonar se asocia a un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal.

Datos

Se han realizado estudios de reproducción animal con treprostinilo mediante administración subcutánea continua y con treprostinilo diolamina administrado por vía oral. En los estudios con treprostinilo diolamina administrado por vía oral, no se determinaron dosis de efectos adversos para la viabilidad/crecimiento fetal, el desarrollo fetal (teratogenicidad) y el desarrollo postnatal en ratas. En ratas preñadas, no se observaron evidencias de daño al feto tras la administración oral de treprostinil diolamina a la dosis más alta probada (20 mg/kg/día), que representa unas 154 y 1479 veces la exposición humana, cuando se basa en la C_{máx} y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg.

En conejas preñadas, se produjeron malformaciones fetales externas y de tejidos blandos y malformaciones esqueléticas fetales. La dosis a la que no se observaron efectos adversos (0,5 mg/kg/día) representa aproximadamente 9 y 145 veces la exposición humana, si nos basamos en la C_{máx} y el AUC, respectivamente, tras una dosis única de Tyvaso de 54 mcg. En los estudios con animales no se observaron efectos del tratamiento con Treprostinilo sobre el parto.

Los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de treprostinil en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Los estudios clínicos de Tyvaso no incluyeron a pacientes menores de 18 años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes de más edad.

Uso geriátrico

En los estudios clínicos utilizados para establecer la eficacia de Tyvaso en pacientes con HAP y HP- EPI, se incluyeron 268 (47,8%) pacientes mayores de 65 años. Los efectos del tratamiento y el perfil de seguridad observados en los pacientes geriátricos fueron similares a los de los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico.

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento plasmático de treprostinil, administrado por vía subcutánea, se redujo hasta un 80% en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada. Aumente lentamente la dosis cuando trate a pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de un aumento de la exposición sistémica que puede conducir a un aumento de los efectos adversos dependientes de la dosis. Treprostinil no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave [ver Farmacología Clínica].

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El treprostinilo no se elimina por diálisis [véase Farmacología clínica].

Nueva Modificación de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas potenciales se describen en Advertencias y precauciones:

- Disminución de la presión arterial sistémica [ver Advertencias y Precauciones]
- Hemorragia [ver Advertencias y Precauciones].

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Hipertensión arterial pulmonar

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración (TRIUMPH I) en 235 pacientes con HAP (Grupo 1 de la OMS y casi todos de clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con Tyvaso incluyeron tos e irritación de garganta, cefalea, efectos gastrointestinales, dolor muscular, dolor mandibular u óseo, mareo, rubor y síncope. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 4% y fueron más frecuentes en pacientes tratados con TYVASO que con placebo.

Tabla 1: Eventos adversos en $\geq 4\%$ de los pacientes con HAP que recibieron TYVASO y más frecuentes a que Placebo en TRIUMPH I

Evento adverso	Tratamiento n(%)	
	Tyvaso n=115	Placebo n=120
Tos	62 (54)	35 (29)
Dolor de cabeza	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta / Dolor faringolaríngeo	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
Enjuague	17 (15)	1 (<1)
Síncope	7 (6)	1 (<1)

^a Más de un 3% superior al placebo

La seguridad de TYVASO también se estudió en un estudio de extensión abierto a largo plazo en el que se administró la dosis a 206 pacientes durante una duración media de 2,3 años, con una exposición máxima de 5,4 años. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de 9 inhalaciones, 4 veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42%) alcanzó una dosis de 12 inspiraciones, 4 veces al día. Los eventos adversos durante este estudio de dosificación crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas.

En un estudio observacional prospectivo en el que se compararon pacientes que tomaban Tyvaso (958 pacientes-año de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para la HAP; 1094 pacientes-año), Tyvaso se asoció con una tasa más alta de tos (16,2 frente a 10,9 por 100 pacientes-año), irritación de garganta (4,5 frente a 1,2,2 por 100 pacientes-año), molestias nasales (2,6 frente a 1,3 por 100 pacientes-año) y hemoptisis (2,5 frente a 1,3 por 100 pacientes-año) en comparación con el grupo de control.

Hipertensión pulmonar asociada a EPI

En un estudio controlado con placebo de 16 semanas de duración (INCREASE) en 326 pacientes con HPEPI (Grupo 3 de la OMS), las reacciones adversas fueron similares a las experimentadas en estudios sobre HAP.

Experiencia posterior a la comercialización

La reacción adversa de angioedema se ha identificado durante el uso posterior a la aprobación de Tyvaso. Dado que esta reacción se notifica voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso o problema relacionado al uso de este medicamento, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero (incluso si

se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto). Asimismo, puede comunicarlos al área de farmacovigilancia de Pint-Pharma Colombia S.A.S directamente a través del correo electrónico pv.co@pint-pharma.com. Mediante su notificación usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

SOBREDOSIS

En general, los síntomas de sobredosis con Tyvaso incluyen rubor, dolor de cabeza, hipotensión, náuseas, vómitos y diarrea. Proporcione cuidados generales de apoyo hasta que los síntomas de sobredosis se hayan resuelto.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Bosentan

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con bosentan (250 mg/día) y una formulación oral de treprostinil (treprostinil diolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinil y bosentan.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos realizado con sildenafil (60 mg/día) y una formulación oral de treprostinil (treprostinil diolamina), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinil y sildenafil.

Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450

Los estudios in vitro de microsomas hepáticos humanos demostraron que el treprostinil no inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A del citocromo P450 (CYP). Además, treprostinil no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A del citocromo P450.

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostinil (treprostinil diolamina) indicaron que la coadministración del inhibidor de la enzima CYP 2C8 (citocromo P450), gemfibrozil, aumenta la exposición (tanto $C_{máx}$ como

La administración conjunta de rifampicina, inductor de la enzima CYP2C8, disminuye la exposición al treprostinil. No está claro si la seguridad y eficacia del treprostinil por vía inhalatoria se ven alteradas por inhibidores o inductores del CYP2C8 [ver Advertencias y precauciones].

Efecto de otros medicamentos sobre Treprostinil

Se han realizado estudios de interacción farmacológica con treprostinil (oral o subcutáneo) coadministrado con acetaminofén presentación puede incluir el sistema de inhalación (Dispositivos de 4 g/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día), respectivamente, en voluntarios sanos. Estos estudios no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del treprostinil. El treprostinil no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la warfarina. La farmacocinética de la warfarina R- y S- y el cociente internacional normalizado (INR) en sujetos sanos a los

que se administró una dosis única de 25 mg de warfarina no se vieron afectados por la infusión subcutánea continua de treprostinilo a una velocidad de infusión de 10 ng/kg/min.

CONDICIÓN DE VENTA
Venta con fórmula médica

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

3.8.8. OPDUALAG®

Expediente : 20239832
Radicado : 20221236731 / 20241085723
Fecha : 10/04/2024
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A

Composición: Cada ml contiene 4 mg de Relatlimab +12 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Opdualag está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 12 años y adultos con melanoma irresecable o metastásico.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 21 de 2024 numeral 3.1.2.5. con el fin de conceptuar el ítem de interacciones para continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada para el producto Opdualag® correspondiente a la asociación de 4 mg de Relatlimab + 12 mg de Nivolumab por mL, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2024 numeral 3.1.2.5, en el sentido de aprobar las interacciones del producto de la referencia con la siguiente información:

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Nivolumab y relatlimab son anticuerpos monoclonales humanos y, por tanto, no se han realizado estudios de interacciones. Dado que los anticuerpos monoclonales no se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de principios activos, no se prevé que ni la inhibición ni la inducción de estas enzimas por medicamentos administrados de forma conjunta afecte a la farmacocinética de relatlimab o nivolumab.

No se espera que nivolumab y relatlimab afecten a la farmacocinética de otros principios activos que son metabolizados por las enzimas del CYP, dada la falta de modulación

significativa de citoquinas por nivolumab y relatlimab y, por tanto, la falta de efecto sobre la expresión de la enzima del citocromo P450.

Inmunosupresión sistémica

Se debe evitar la utilización de corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores, antes de comenzar tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab, debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica. Sin embargo, se pueden usar corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores después de comenzar el tratamiento con nivolumab en combinación con relatlimab para tratar las reacciones adversas inmuno-relacionadas.

3.8.9 KISQALI® 200mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059
Radicado : 20221088335 / 20231165930
Fecha : 23/06/2023
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Succinato de Ribociclib equivalente a Ribociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKI), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:

Terapia endocrina inicial:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con Letrozol o Fulvestrant
- En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con Fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKI a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 24 de 2024 numeral 3.4.1.3. con el fin de conceptuar los ítems de nueva dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto, IPP y declaración sucinta, para continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado No. 20221088335 para ribociclib tabletas recubiertas de 200 mg (Kisqali®) el interesado solicitó modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario; modificación de reacciones adversas, precauciones y advertencias. inserto e IPP versión npi ref. 2021-psb/glc-1 257-s del 10 de enero de 2022, por lo cual la Sala aclara el concepto de Acta No. 24 de 2024 numeral 3.4.1.3, en el sentido de recomendar la aprobación de las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas 4/6, CDKi), está indicado para el tratamiento de mujeres pre, peri o post menopaúsicas y varones con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en combinación con:

- Inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina.
- Fulvestrant, como tratamiento inicial de base endocrina o luego de presentar progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.
- En varones y en mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Nueva dosificación

Posología y administración

El tratamiento con Kisqali debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Kisqali es de 600 mg (tres comprimidos recubiertos de 200 mg) por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días. Kisqali se puede tomar con o sin alimentos (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día durante todo el ciclo de 28 días. Consulte la información completa para la prescripción del letrozol.

Para obtener información de la posología y administración del inhibidor de la aromatasa, consulte la información completa para la prescripción pertinente.

Las pacientes deben tomar la dosis de Kisqali y de letrozol o del inhibidor de la aromatasa aproximadamente a la misma hora todos los días, preferiblemente por la mañana.

Cuando se coadministre con Kisqali, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant.

El tratamiento con Kisqali en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en varones, debe incluir la coadministración de un agonista de la LHRH conforme a las normas de la práctica clínica local.

Modificaciones posológicas

En caso de producirse reacciones adversas severas o intolerables es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali.

Si está indicado reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas en las pacientes que presenten reacciones adversas.

Tabla 1 Directrices relativas a las modificaciones posológicas en las pacientes con reacciones adversas

	Kisqali	
	Dosis	Número de comprimidos
Dosis inicial	600 mg/d	3 comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	400 mg/d	2 comprimidos de 200 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d*	1 comprimido de 200 mg

* Si es preciso reducir la dosis a menos de 200 mg/d, se retirará el tratamiento.

En las Tablas 2, 3, 4, 5 y 6 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Kisqali en el caso de determinados eventos adversos. Será el juicio clínico del médico responsable, basado en un balance de los riesgos y beneficios, el que oriente el plan terapéutico de cada paciente (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

Tabla 2 Modificaciones posológicas y tratamiento de la neutropenia

Neutropenia	Grado 1 o 2 (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] 1000/mm ³ a <LIN)	Grado 3 (CAN 500 a <1000/mm ³)	Neutropenia febril* de grado 3	Grado 4 (CAN <500/mm ³)
	No es necesario adaptar la dosis.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3, interrumpa la administración de Kisqali hasta que descienda a grado ≤2 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que la neutropenia sea de grado igual o inferior a 2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤2. Reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse hemogramas completos cada 2 semanas durante los dos primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los cuatro ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.				
*Neutropenia de grado 3 con un único episodio de fiebre >38,3 °C o una temperatura persistente >38 °C durante más de una hora y/o una infección concurrente. Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.				

Tabla 3 Modificaciones posológicas y tratamiento de la toxicidad hepatobiliar

Elevación de la AST, la ALT o ambas respecto al inicio*, sin aumento de la bilirrubina total por encima de 2 × límite superior de la normalidad (LSN)	Grado 1 (>LSN a 3 × LSN)	Grado 2 (>3 a 5 × LSN)	Grado 3 (>5 a 20 × LSN)	Grado 4 (>20 × LSN)
	No es necesario adaptar la dosis.	Grado <2 al inicio: Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. ----- Grado 2 al inicio: No interrumpa la administración de Kisqali.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea igual o inferior al inicial, y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, retire el tratamiento con Kisqali.	Retire el tratamiento con Kisqali.
Elevación de la AST, la ALT o ambas con aumento de la bilirrubina total y sin colestasis	Con independencia del grado inicial, si la ALT, la AST o ambas son >3 × LSN y la bilirrubina total es >2 × LSN, retire el tratamiento con Kisqali.			

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, deben realizarse pruebas de la función hepática (PFH).

Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali deben realizarse PFH cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

En caso de observarse anomalías de grado ≥2, se recomienda realizar PFH con mayor frecuencia.

**Inicio = antes de administrar el tratamiento.*

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Tabla 4 Modificaciones posológicas y tratamiento de la prolongación del intervalo QT

ECG con QTcF >480 ms	1. Interrumpa la administración de Kisqali. 2. Si el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) desciende a <481 ms, reanude la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior. 3. Si reaparece un intervalo QTcF ≥481 ms, interrumpa la administración de Kisqali hasta que el QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
ECG con QTcF >500 ms	Si el intervalo QTcF es >500 ms: interrumpa la administración de Kisqali hasta que el intervalo QTcF sea <481 ms y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o se ha prolongado más de 60 ms respecto al valor inicial y también se observan taquicardia helicoidal (<i>torsade de pointes</i>) o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, retire definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Antes de iniciar el tratamiento, es preciso llevar a cabo una evaluación electrocardiográfica.

Una vez iniciado el tratamiento con Kisqali, se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

En caso de prolongación del intervalo QTcF durante el tratamiento, se recomienda realizar ECG con mayor frecuencia.

Tabla 5 Modificaciones posológicas y tratamiento de la EPI/neumonitis

EPI/neumonitis	Grado 1 (asintomática)	Grado 2 (sintomática)	Grado 3 o 4 (severa)
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤1 y luego reanúdela en el nivel de dosis inmediatamente inferior*.	Retire el tratamiento con Kisqali.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

*Cuando se plantee la reanudación de Kisqali se debe hacer un análisis personalizado de los beneficios y los riesgos.

EPI = Enfermedad pulmonar intersticial

Tabla 6 Modificaciones posológicas y tratamiento de otras reacciones adversas*

Otras reacciones adversas	Grado 1 o 2	Grado 3	Grado 4
	No es necesario adaptar la dosis. Inicie el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados.	Interrumpa la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤1, y luego reanúdela en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una reacción de grado 3, vuelva a administrar Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.	Retire el tratamiento con Kisqali.

*Se excluyen la neutropenia, la toxicidad hepatobiliar, la prolongación del intervalo QT y la EPI/neumonitis.

Las reacciones se clasifican según los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE), versión 4.03.

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasas, del fulvestrant o del agonista de la LHRH coadministrados para obtener tanto directrices de la modificación posológica en caso de reacciones adversas como otra información relevante sobre seguridad.

Modificaciones posológicas para administrar Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A

Debe evitarse el uso simultáneo de Kisqali con inhibidores potentes de la CYP3A y hay que considerar la posibilidad de usar un medicamento concomitante alternativo con menor capacidad de inhibición de la CYP3A. Si fuera indispensable administrar un inhibidor potente de la CYP3A, se debe reducir la dosis de Kisqali a 200 mg una vez al día. Si se

retira el tratamiento con el inhibidor potente de la CYP3A, se debe aumentar la dosis de Kisqali (una vez que hayan transcurrido al menos 5 vidas medias de eliminación del inhibidor) a la dosis que se estaba utilizando antes de empezar a administrar el inhibidor (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional y los datos de pacientes oncológicos en ensayos clínicos, no es necesario ajustar la dosis en las pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Según los resultados de un estudio de disfunción renal llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción renal severa no aquejados de cáncer, se recomienda una dosis inicial de 200 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción renal severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de la disfunción hepática llevado a cabo en sujetos sanos y en sujetos con disfunción hepática no aquejados de cáncer, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh). Se debe ajustar la dosis en las pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) y severa (clase C de Child-Pugh); la dosis inicial recomendada es de 400 mg. No se ha estudiado Kisqali en pacientes con cáncer de mama y disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Consulte la información completa para la prescripción del inhibidor de la aromatasa, del fulvestrant o del agonista de la LHRH para las modificaciones posológicas relacionadas con la disfunción hepática.

Pacientes pediátricas

Se tienen escasos datos en pacientes pediátricas y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Kisqali en esta población.

Pacientes geriátricas (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la dosis en las pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Kisqali debe tomarse por vía oral una vez al día y siempre a la misma hora, preferiblemente por la mañana, con o sin alimentos. Si la paciente vomita después de tomar el medicamento u olvida una dosis, no debe tomar una dosis suplementaria ese día, sino la dosis prescrita siguiente en el horario habitual. Los comprimidos de Kisqali deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Nuevas precauciones y advertencias

Neutropenia

En los 3 estudios clínicos de fase III, MONALEESA-2 (A2301), MONALEESA-7 (E2301-NSAI) y MONALEESA-3 (F2301), la neutropenia fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia (75,4%) y se registraron descensos de grado 3 o 4 de las cifras de neutrófilos (según los análisis de sangre) en el 62,50% de las pacientes que recibieron Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación en los estudios clínicos de fase III.

Entre las pacientes que presentaron neutropenia de grado 2, 3 o 4 en los estudios clínicos de fase III, la mediana de tiempo transcurrido hasta la aparición de la neutropenia fue de 17 días. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución de la neutropenia de grado ≥ 3 (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado <3) fue de 12 días en el grupo que recibió Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. La severidad de la neutropenia depende de la concentración. Se observó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes expuestas a Kisqali en los estudios clínicos de fase III. El médico debe pedir a sus pacientes que notifiquen sin demora todo episodio febril (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

La severidad de la neutropenia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 2 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

En las pacientes que presenten neutropenia de grado 1 o 2 no es preciso ajustar la dosis de Kisqali. En las pacientes que presenten neutropenia de grado 3 sin fiebre se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una neutropenia de grado 3 sin fiebre, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

En las pacientes que presenten neutropenia febril de grado 3 (CAN $<1000/\text{mm}^3$ con un único episodio de fiebre $>38,3^\circ\text{C}$ o fiebre $>38^\circ\text{C}$ durante más de una hora) o neutropenia de grado 4 se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el grado sea ≤ 2 y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III se observaron elevaciones de las transaminasas.

En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación se notificaron elevaciones de grado 3 o 4 de la ALT (11,2% frente al 1,7%) y de la AST (7,8% frente al 2,1%) respectivamente. En los grupos de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación y del placebo + cualquier tratamiento en combinación, se notificaron elevaciones de grado 4 de la ALT (2,0% frente al 2,0%) y de la AST (2,0% frente al 0,2%), respectivamente.

En los estudios clínicos de fase III, el 70,9% (90/127) de los episodios de elevación de la ALT o la AST de grado 3 o 4 se produjeron durante los 6 primeros meses de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estas elevaciones de la ALT

y la AST no se acompañaban de un aumento de la bilirrubina. Entre las pacientes con elevaciones de la ALT o la AST de grado 3 o 4, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo de la reacción adversa fue de 92 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación. La mediana de tiempo transcurrido hasta la resolución (es decir, hasta la normalización o una neutropenia de grado ≤ 2) fue de 21 días en el grupo tratado con Kisqali + cualquier tratamiento en combinación.

Se han registrado aumentos concomitantes de la ALT o la AST $>3 \times \text{LSN}$ y de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$, con cifras normales de fosfatasa alcalina y sin colestasis en 6 pacientes (4 en el estudio A2301, cuyas cifras se normalizaron en 154 días; y en 2 en el estudio F2301, cuyas cifras se normalizaron en 121 y 532 días, respectivamente, tras la retirada de Kisqali. No se notificó ningún caso en el estudio E2301.

Deben realizarse PFH antes de iniciar el tratamiento con Kisqali, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

El grado de elevación de las transaminasas determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 3 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). No se han establecido recomendaciones para las pacientes que presenten elevaciones de la AST o la ALT de grado >3 al inicio.

A continuación se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento de la toxicidad hepatobiliar.

- Para las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT respecto a los valores iniciales (es decir, anteriores al inicio del tratamiento) sin aumento de la bilirrubina total $>2 \times \text{LSN}$ no es preciso ajustar la dosis de Kisqali si presentan una elevación de grado 1 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $>\text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$).
- En las pacientes con una elevación inicial de grado <2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre $<\text{LSN}$ y $3 \times \text{LSN}$), si aparece una elevación de grado 2 (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times \text{LSN}$), se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores sean de grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el mismo nivel de dosis. Si reaparece una elevación de grado 2, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- En las pacientes con grado 2 al inicio (elevación de la AST o la ALT comprendida entre >3 y $5 \times \text{LSN}$), si se mantiene el grado 2, no es preciso interrumpir la administración de Kisqali.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 3 (elevación de la ALT o la AST comprendida entre >5 y $20 \times \text{LSN}$) se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que los valores regresen a un grado igual o inferior al inicial y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si reaparece una elevación de grado 3, se retirará el tratamiento con Kisqali.
- En las pacientes en las que aparezca una elevación de grado 4 (elevación de la ALT o la AST $>20 \times \text{LSN}$) se retirará el tratamiento con Kisqali.

A continuación se ofrecen las directrices relativas a las modificaciones posológicas y el tratamiento en las pacientes con elevaciones de la AST o la ALT acompañadas de aumento de la bilirrubina total sin colestasis:

- Con independencia del grado inicial, en todas las pacientes en las que se observe un aumento de la bilirrubina total $>2 \times$ LSN acompañado de una elevación de la ALT o la AST $>3 \times$ LSN se retirará el tratamiento con Kisqali.

Prolongación del intervalo QT

En los ensayos clínicos de fase III realizados en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco, el examen de los datos del ECG reveló que 15 pacientes (1,4%) tenían un intervalo QTcF >500 ms después de la visita inicial y 61 pacientes (5,8%) presentaban un aumento de >60 ms en el intervalo QTcF con respecto al inicio. No se notificaron casos de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio E2301 (MONALEESA-7), el aumento medio del intervalo QTcF observado con respecto a la visita inicial fue aproximadamente más de 10 ms mayor en el subgrupo del tamoxifeno + placebo que en el del inhibidor no esteroideo de la aromatasas (INEA) + placebo, lo que indica que el tamoxifeno tuvo un efecto prolongador del intervalo QTcF que puede contribuir a los valores de QTcF que se observaron en el grupo del Kisqali + tamoxifeno (véase el epígrafe «Electrofisiología cardíaca» del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En el grupo del placebo se produjo un aumento de >60 ms con respecto a la visita inicial en 6/90 (6,7%) de las pacientes tratadas con tamoxifeno y en ninguna de las tratadas con el INEA. Tal aumento de >60 ms con respecto al QTcF de la visita inicial se observó asimismo en 14/87 (16,1%) pacientes tratadas con Kisqali + tamoxifeno y en 18/245 (7,3%) de las tratadas con ribociclib más un INEA.

Antes de iniciar el tratamiento, debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Kisqali si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el ECG en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Se vigilarán adecuadamente las concentraciones séricas de electrolitos (como el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio) antes de iniciar el tratamiento, al comienzo de los 6 primeros ciclos, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica. Si hay anomalías, deberán corregirse antes y durante el tratamiento con Kisqali.

No deben recibir Kisqali las pacientes que ya presenten una prolongación del intervalo QTc o estén muy expuestas a presentarla, como las pacientes aquejadas de:

- síndrome del QT largo;
- una cardiopatía no controlada o importante, como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradiarritmia;
- anomalías electrolíticas.

Debe evitarse la administración de Kisqali con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc o con inhibidores potentes de la CYP3A, pues ello puede conducir a una prolongación clínicamente trascendente del intervalo QTcF (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Teniendo en cuenta los hallazgos del estudio MONALEESA-7 (E2301), no se recomienda el uso de Kisqali en combinación con el tamoxifeno (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

La prolongación del intervalo QT observada durante el tratamiento con Kisqali será la que determine si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o retirar el tratamiento con Kisqali, según se describe en la Tabla 4 (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >480 ms:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
- Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF $\geq$ 481 ms, se interrumpirá la administración de Kisqali hasta que el intervalo vuelva a ser <481 ms y luego se reanudará en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

Si los ECG muestran un intervalo QTcF >500 ms, además de repetirse el ECG:

- Se interrumpirá la administración de Kisqali.
- Si el intervalo QTcF se reduce a <481 ms, se reanudará la administración de Kisqali en el nivel de dosis inmediatamente inferior (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, REACCIONES ADVERSAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Si se vuelve a registrar un intervalo QTcF superior a 500 ms o el intervalo QTcF se ha prolongado más de 60 ms respecto al inicial y también se observan taquicardia helicoidal o taquicardia ventricular polimorfa o signos o síntomas de arritmia grave, se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali.

Toxicidad para la función reproductora

Según lo observado en los estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, Kisqali puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. Es preciso aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kisqali y hasta por lo menos 21 días después de la última dosis (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Reacciones cutáneas severas

Se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) durante el tratamiento con Kisqali. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (p. ej., una erupción cutánea diseminada y progresiva que a menudo se acompaña de vesículas o lesiones mucosas), Kisqali debe interrumpirse inmediata y definitivamente.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se han descrito casos de EPI/neumonitis con inhibidores de la CDK4/6, como Kisqali. En los tres estudios clínicos de fase III (MONALEESA-2 [A2301], MONALEESA-7 [E2301-INEA] y MONALEESA-3 [F2301]) se notificó EPI (cualquier grado, 0,3%, incluido un 0,1% de grado 3) en el grupo tratado con Kisqali, pero no hubo casos en el grupo tratado con el placebo. Se notificó neumonitis (de cualquier grado, 0,6% frente al 0,4%) en los grupos tratados con Kisqali y placebo, respectivamente, sin eventos de grado 3 o 4 en ninguno de los grupos de tratamiento.

Según la severidad de la EPI/neumonitis, que puede ser mortal, las pacientes pueden necesitar la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o la retirada definitiva de Kisqali, según se describe en la Tabla 5 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se debe vigilar a las pacientes por si aparecen síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis, como hipoxia, tos o disnea. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 1 no es preciso ajustar la dosis. Se iniciarán el tratamiento médico y la monitorización pertinentes que estén clínicamente indicados. En las pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado 2 se interrumpirá el tratamiento con Kisqali hasta que el grado sea ≤ 1 y luego podrá reanudarse en el nivel de dosis inmediatamente inferior. En caso de EPI/neumonitis de grado 3 o 4 se retirará definitivamente el tratamiento con Kisqali (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

El perfil toxicológico general de Kisqali que se describe a continuación se basa en los datos agrupados de 1065 pacientes que recibieron Kisqali combinado con un tratamiento endocrino (N = 582 en combinación con un inhibidor de la aromatasa y N = 483 en combinación con fulvestrant) en el marco de los estudios clínicos de fase III con doble enmascaramiento comparativos con placebo (MONALEESA-2, MONALEESA-7 [grupo del INEA], MONALEESA-3) realizados en pacientes que presentaban cáncer de mama avanzado o metastásico con RH+ y HER2-. La mediana de duración de la exposición al tratamiento en estudio en el conjunto de los estudios de fase III fue de 19,2 meses, y en el 61,7% de las pacientes la exposición duró >12 meses.

En los estudios clínicos de fase III, independientemente de la causalidad, se redujo la dosis por eventos adversos en el 39,5% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y en el 4,3% de las tratadas con el placebo.

Se notificaron retiradas permanentes del tratamiento debido a eventos adversos en el 8,7% de las pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y el 3,1% de las que recibieron placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación.

Los eventos adversos más frecuentes que causaron la retirada del tratamiento con Kisqali en combinación con algún cofármaco fueron ALT aumentada (4,5%), AST aumentada (2,5%) y vómitos (1,1%).

Para el conjunto de los tres estudios de fase III, el análisis de los datos agrupados indica que durante el tratamiento fallecieron 22 (2,1%) pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación y 16 (2,0%) pacientes tratadas con placebo asociado a cualquier tratamiento en combinación. Una vez excluida la progresión de la enfermedad, que fue la causa más frecuente de muerte, se encontraron tres casos de muerte relacionada con el tratamiento en pacientes tratadas con Kisqali asociado a cualquier tratamiento en combinación. Las causas de muerte fueron: síndrome de dificultad respiratoria aguda en un caso (0,1%), insuficiencia respiratoria aguda en dos casos (0,2%) y muerte súbita (en una paciente que presentaba hipopotasemia de grado 3 y prolongación

del QT de grado 2 con mejoría a grado 1 el mismo día, ambas notificadas 10 días antes del evento) en un caso (0,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes en el conjunto de los estudios de fase III (notificadas con una frecuencia de >20% y mayor que la frecuencia obtenida con el placebo) fueron neutropenia, infecciones, náuseas, fatiga (cansancio), diarrea, leucopenia, vómitos, cefalea, estreñimiento, alopecia, tos, erupción, dolor de espalda, anemia y pruebas de la función hepática anormales.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes en los datos agrupados (notificadas con una frecuencia de >2% y mayor en las pacientes tratadas con Kisqali que en las que recibieron el placebo) fueron neutropenia, leucopenia, pruebas de la función hepática anormales, linfopenia, infecciones, dolor de espalda, anemia, fatiga (cansancio), hipofosfatemia y vómitos.

Además, se evaluó la seguridad de Kisqali en combinación con letrozol en varones (n = 39) en un estudio clínico multicéntrico y sin enmascaramiento (COMPLEMENT-1) para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama avanzado con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad de HER2 que no habían recibido hormonoterapia previa para la enfermedad avanzada. La mediana de duración de la exposición a Kisqali fue de 20,8 meses (intervalo: de 0,5 a 30,6 meses).

Las reacciones adversas observadas en varones tratados con Kisqali + letrozol y goserelina o leuprolida fueron similares a las observadas en mujeres tratadas con Kisqali + tratamiento endocrino.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 7 Reacciones adversas observadas en la población conjunta de los tres estudios clínicos de fase III

Reacciones adversas	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Infecciones e infestaciones					
Infecciones ¹	502 (47,1)	282 (34,5)	49 (4,6)	12 (1,5)	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia	803 (75,4)	54 (6,6)	662 (62,2)	18 (2,2)	Muy frecuente
Leucopenia	350 (32,9)	27 (3,3)	184 (17,3)	5 (0,6)	Muy frecuente
Anemia	228 (21,4)	69 (8,4)	41 (3,8)	18 (2,2)	Muy frecuente
Linfopenia	124 (11,6)	21 (2,6)	67 (6,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trombocitopenia	105 (9,9)	15 (1,8)	9 (0,8)	2 (0,2)	Frecuente
Neutropenia febril	18 (1,7)	2 (0,2)	17 (1,6)	2 (0,2)	Frecuente
Trastornos oculares					
Lagrimo aumentado	77 (7,2)	11 (1,3)	0	0	Frecuente
Ojo seco	64 (6,0)	24 (2,9)	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	182 (17,1)	110 (13,4)	6 (0,6)	1 (0,1)	Muy frecuente
Hipocalcemia	50 (4,7)	14 (1,7)	12 (1,1)	0	Frecuente
Hipopotasemia	44 (4,1)	23 (2,8)	16 (1,5)	6 (0,7)	Frecuente
Hipofosfatemia	35 (3,3)	12 (1,5)	22 (2,1)	7 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	290 (27,2)	191 (23,3)	7 (0,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Mareo	149 (14,0)	93 (11,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	Muy frecuente
Vértigo	64 (6,0)	14 (1,7)	2 (0,2)	0	Frecuente
Trastornos cardiacos					
Síncope	25 (2,3)	13 (1,6)	18 (1,7)	8 (1,0)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	218 (20,5)	132 (16,1)	0	0	Muy frecuente
Disnea	155 (14,6)	95 (11,6)	20 (1,9)	8 (1,0)	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	256 (24,0)	180 (22,0)	23,0 (2,2)	11 (1,3)	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	496 (46,6)	242 (29,6)	18 (1,7)	5 (0,6)	Muy frecuente
Diarrea	354 (33,2)	191 (23,3)	20 (1,9)	6 (0,7)	Muy frecuente
Vómitos	307 (28,8)	143 (17,5)	23 (2,2)	3 (0,4)	Muy frecuente
Estreñimiento	271 (25,4)	140 (17,1)	9 (0,8)	0	Muy frecuente
Dolor abdominal ²	208 (19,5)	121 (14,8)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Estomatitis	147 (13,8)	59 (7,2)	4 (0,4)	1 (0,1)	Muy frecuente
Dispepsia	108 (10,1)	48 (5,9)	1 (0,1)	0	Muy frecuente
Disgeusia	75 (7,0)	39 (4,8)	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
Hepatotoxicidad ³	20 (1,9)	7 (0,9)	16 (1,5)	4 (0,5)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Alopecia	268 (25,2)	102 (12,5)	0	0	Muy frecuente
Erupción ⁴	253 (23,8)	81 (9,9)	10 (0,9)	1 (0,1)	Muy frecuente
Prurito	197 (18,5)	57 (7,0)	5 (0,5)	0	Muy frecuente

Piel seca	96 (9,0)	23 (2,8)	0	0	Frecuente
Enteña	55 (5,2)	13 (1,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	Frecuente
Vitiligo	30 (2,8)	0	1 (0,1)	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio)	373 (35,0)	263 (32,2)	23 (2,2)	5 (0,6)	Muy frecuente
Edema periférico	171 (16,1)	83 (10,1)	2 (0,2)	0	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	168 (15,8)	60 (7,3)	5 (0,5)	1 (0,1)	Muy frecuente
Astenia	161 (15,1)	108 (13,2)	10 (0,9)	3 (0,4)	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	87 (8,2)	46 (5,6)	0	0	Frecuente
Boca seca	83 (7,8)	51 (6,2)	1 (0,1)	0	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Pruebas de función hepática anormales ⁵	216 (20,3)	89 (10,9)	105 (9,9)	17 (2,1)	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	84 (7,9)	20 (2,4)	7 (0,7)	0	Frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma	73 (6,9)	14 (1,7)	14 (1,3)	2 (0,2)	Frecuente

¹Infecciones: infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, gastroenteritis, sepsis (<1%).

²Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen.

³Hepatotoxicidad: citólisis hepática, lesión hepatocelular, lesión hepática inducida por fármacos, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmunitaria (un solo caso).

⁴Erupción: erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa.

⁵Prueba de función hepática anormal: ALT elevada, AST elevada, bilirrubina elevada en sangre.

Anomalías en pruebas de laboratorio

En la Tabla 8 se presentan las anomalías clínicamente significativas de los valores de los análisis bioquímicos o hematológicos sistemáticos procedentes del conjunto de datos combinados de 3 estudios clínicos de fase III.

Tabla 8 Anomalías en pruebas de laboratorio basadas en el conjunto de datos combinados de los estudios clínicos de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Kisqali N = 1065 n (%) Todos los grados	Placebo N = 818 n (%) Todos los grados	Kisqali N = 1065 n (%) Grados 3 o 4	Placebo N = 818 n (%) Grados 3 o 4	Categoría de frecuencia Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento de leucocitos disminuido	1009 (94,7)	268 (32,8)	380 (35,7)	10 (1,2)	Muy frecuente
Recuento de neutrófilos disminuido	994 (93,3)	227 (27,8)	660 (62,0)	20 (2,4)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	728 (68,4)	339 (41,4)	54 (5,1)	19 (2,3)	Muy frecuente
Recuento de linfocitos disminuido	703 (66,0)	228 (27,9)	209 (19,6)	37 (4,5)	Muy frecuente
Recuento de plaquetas disminuido	366 (34,4)	86 (10,5)	16 (1,5)	5 (0,6)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
AST elevada	580 (54,5)	343 (41,9)	83 (7,8)	17 (2,1)	Muy frecuente
γ-glutamyl-transferasa elevada ¹	390 (53,4)	229 (46,9)	67 (9,2)	51 (10,5)	Muy frecuente
ALT elevada	548 (51,5)	315 (38,5)	119 (11,2)	14 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	447 (42,0)	121 (14,8)	14 (1,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Glucosa en suero disminuida	216 (20,3)	113 (13,8)	3 (0,3)	2 (0,2)	Muy frecuente
Fósforo disminuido	190 (17,8)	79 (9,7)	46 (4,3)	8 (1,0)	Muy frecuente
Albumina disminuida	122 (11,5)	53 (6,5)	1 (0,1)	1 (0,1)	Muy frecuente
Potasio disminuido	118 (11,1)	76 (9,3)	22 (2,1)	10 (1,2)	Muy frecuente
Bilirrubina elevada	64 (6,0)	46 (5,6)	12 (1,1)	9 (1,1)	Frecuente

¹ Datos recogidos de los estudios MONALEESA-3 y MONALEESA-7. Datos basados en un tamaño muestral de N = 731 en el grupo del ribociclib y de N = 488 en el grupo del placebo.

Datos obtenidos desde la comercialización

Las siguientes reacciones adversas proceden de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica desde la comercialización de Kisqali. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida.

Tabla 9 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Neutropenia

La neutropenia fue la reacción adversa notificada con más frecuencia en los análisis de laboratorio de los estudios clínicos de fase III. En función de su severidad, se trató mediante seguimiento de laboratorio, interrupción de la administración o modificación de la dosis. Se notificaron pocas retiradas del tratamiento debido a neutropenia (0,8%) en pacientes que recibieron Kisqali en combinación con algún cofármaco (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Toxicidad hepatobiliar

En los estudios clínicos de fase III, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos hepatobiliares fue mayor en el grupo de Kisqali + cualquier tratamiento en combinación que en el del placebo + cualquier tratamiento en combinación (27,3% y 19,6%, respectivamente), y se notificaron más eventos adversos de grado 3 o 4 entre las pacientes que recibieron Kisqali + cualquier tratamiento en combinación (13,2% y 6,1%, respectivamente). En el 12,3% de las pacientes tratadas con Kisqali se notificaron interrupciones transitorias de la administración, ajustes de la dosis o ambas cosas debido a toxicidad hepatobiliar que consistieron fundamentalmente en elevaciones de la ALT (7,9%) y/o la AST (7,3%). La proporción de pacientes en las que hubo que retirar el tratamiento con Kisqali debido a anomalías en las PFH o a hepatotoxicidad fue del 2,4% y el 0,3%, respectivamente (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Prolongación del intervalo QT

En los estudios clínicos de fase III, el 9,3% de las pacientes del grupo de Kisqali y el 3,5% de las pacientes del grupo del placebo presentaron al menos un episodio de prolongación del intervalo QT (prolongación del intervalo QT en el ECG o síncope). En el 2,9% de las pacientes que recibieron Kisqali hubo que interrumpir la administración o ajustar la dosis debido a una prolongación del intervalo QT en el ECG y a un síncope.

El análisis centralizado de los datos electrocardiográficos (promedio de los ECG por triplicado) reveló que, en el grupo tratado con Kisqali, 55 pacientes (5,2%) habían presentado al menos un intervalo QTcF >480 ms después del inicio, frente a 12 pacientes (1,5%) en el grupo que recibió placebo. Entre las pacientes en las que se observó prolongación del intervalo QTcF >480 ms, la mediana de tiempo transcurrido hasta el comienzo del evento era de 15 días, independientemente del fármaco en combinación, y

las alteraciones se normalizaron al interrumpir transitoriamente la administración, ajustar la dosis o ambas cosas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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

3.8.10 AVONEX® INTERFERON BETA-1A JERINGA PRELLENADA

Expediente : 19977936
Radicado : 20231118024
Fecha : 05/05/2023
Interesado : BIIB COLOMBIA S.A.S

Composición: Contiene interferón beta-1a (30 microgramos/0,5 mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

El Interferón beta-1A está indicado en el tratamiento de formas remitentes/recurrentes (RR) de esclerosis múltiple para reducir la progresión de la incapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas.

El Interferón beta-1A está indicado también para el tratamiento de pacientes que han experimentado un primer episodio clínico y que tienen hallazgos de IRM consistentes con esclerosis múltiple con el objeto de prolongar el tiempo para desarrollar una segunda exacerbación. La seguridad y la eficacia en los pacientes con esclerosis múltiple secundaria progresiva no se han evaluado.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 24 de 2024 numeral 3.4.1.3. con el fin de conceptuar los ítems de nueva dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto, IPP y declaración sucinta, para continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicitó mediante Radicado 20231118024 la aprobación de las modificaciones de dosificación/grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, asimismo aprobación de inserto para paciente presentación PEN Versión 5 de Feb2023, inserto para paciente presentación jeringa prellenada Versión 5 de Feb2023 e información para prescribir Versión 5 de Feb2023, para el producto AVONEX® INTERFERON BETA-1A jeringa prellenada. Por lo cual, la Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 22 de 2024 numeral 3.5.1., en el sentido de recomendar la aprobación de las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la enfermedad.

Posología

Adultos. La dosis recomendada para el tratamiento de la EM recurrente es de 30 µg (0,5 mL - jeringa prellenada/pluma con jeringa prellenada), administrada vía intramuscular (IM), inyectada 1 vez a la semana. No se ha observado ningún beneficio adicional mediante la administración de una dosis más alta (60 µg) una vez a la semana.

Ajuste de la dosis (titulación). A fin de ayudar a los pacientes a reducir la incidencia y gravedad de los síntomas seudogripales (ver sección Reacciones adversas), al iniciarse el tratamiento puede efectuarse una fase de ajuste de la dosis de AVONEX® jeringa prellenada. El ajuste de la dosis puede realizarse usando AVONEX® jeringa prellenada con incrementos de $\frac{1}{4}$ de la dosis por semana hasta alcanzar la dosis completa (30 µg/semana) a la cuarta semana.

Tabla 3. Titulación de la dosis

Semana	Esquema
Semana 1	$\frac{1}{4}$ dosis
Semana 2	$\frac{1}{2}$ dosis
Semana 3	$\frac{3}{4}$ dosis
Semana 4	Dosis completa (30 µg/semana)

Una vez que se alcance la dosis completa, si se desea, los pacientes pueden comenzar a utilizar AVONEX® pluma con jeringa prellenada (PEN) o continuar con AVONEX® jeringa prellenada.

Antes de la inyección y durante un período adicional de 24 horas tras cada inyección, el uso de un analgésico antipirético es también recomendable para disminuir los síntomas seudogripales asociados con la administración de AVONEX®. Estos síntomas generalmente se presentan durante los primeros meses de tratamiento.

Población pediátrica. La seguridad y eficacia de AVONEX® en adolescentes de 10 a 18 años no ha sido completamente establecida. Los datos actuales disponibles están descritos en la sección Reacciones adversas y Farmacocinética y farmacodinamia; sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones sobre la posología. La seguridad y eficacia de AVONEX® en niños menores de 10 años no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada. Los estudios clínicos no han incluido un número suficiente de pacientes mayor o igual a 65 años como para poder determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Sin embargo, teniendo en cuenta el modo de eliminación del interferón beta-1a, en no existen razones teóricas para ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Método de administración

Se debe cambiar cada semana el sitio de inyección intramuscular.

Para AVONEX® en su presentación de Jeringa prellenada: el médico puede prescribir una aguja de 25 mm, de calibre 25, si lo considera adecuado para su administración IM.

Para AVONEX® PEN, pluma con jeringa prellenada, destinada para una sola dosis, se deberá haber recibido un entrenamiento adecuado.

El sitio recomendado para la administración intramuscular de AVONEX® es la región superior externa del cuádriceps (muslo).

Actualmente, no se conoce cuánto tiempo los pacientes deben ser tratados. Los pacientes deberán evaluarse después de dos años de tratamiento y la continuación del tratamiento se decidirá de manera individual por el médico tratante. Si el paciente evoluciona a EM crónica progresiva, el tratamiento debe suspenderse.

Para la administración de AVONEX® debe seguir las indicaciones del inserto/prospecto que acompaña al producto.

Nuevas contraindicaciones

- **Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al interferón beta natural o recombinante o a cualquiera de los demás componentes de la formulación**
- **Menores de 10 años**
- **Pacientes con depresión severa activa y/o ideación suicida**

Nueva precauciones y advertencias

Se debe administrar AVONEX ® con precaución a pacientes con:

- **Antecedentes depresivos anteriores o activos**
- **Epilepsia**
- **Insuficiencia renal o hepática grave y en aquellos con mielosupresión grave**
- **Síndrome nefrótico**
- **Microangiopatía trombótica**
- **Trastornos hepáticos**
- **Enfermedades cardíacas**
- **Alteraciones en los resultados de laboratorio**

- Trastornos depresivos previos o actuales, en particular si tuvo ideación suicida (ver la sección Contraindicaciones). La depresión y la ideación suicida ocurren con mayor frecuencia en la población con EM y en asociación con el uso del interferón. Los pacientes deben informar de inmediato a su médico cualquier síntoma de depresión y/o idea suicida. Los pacientes que muestren depresión durante el tratamiento con AVONEX® deben ser vigilados estrechamente y tratados adecuadamente. Considere suspender AVONEX® (ver las secciones de Contraindicaciones y Reacciones adversas).

- Epilepsia y en pacientes en tratamiento con antiepilépticos, particularmente si no está adecuadamente controlado (ver las secciones de Reacciones adversas e Interacciones medicamentosas y de otro género).

- Insuficiencia renal, insuficiencia hepática grave, mielosupresión severa.

- Síndrome nefrótico. Se han reportado casos de síndrome nefrótico con diferentes grados de nefropatía, incluyendo glomerulonefritis focal y segmental, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membrano-proliferativa y glomerulonefritis membranosa durante el tratamiento con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con el interferón beta. Se recomienda la monitorización periódica de los signos y síntomas temprano, por ejemplo, edema, proteinuria y alteración de la función renal, especialmente en los pacientes con alto riesgo de enfermedad renal. Se requiere el tratamiento inmediato del síndrome nefrótico y se debe considerar la discontinuación del tratamiento con AVONEX®.

- Microangiopatía trombótica (MAT). Se han reportado casos de microangiopatía trombótica manifestadas como púrpura trombocitopéptica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluyendo casos fatales, con el uso de interferón beta. Los se reportaron en diferentes momentos durante el tratamiento y puede ocurrir varias semanas o años después de iniciado el tratamiento con el interferón beta. Las manifestaciones clínicas tempranas incluyen trombocitopenia, hipertensión de inicio nuevo, fiebre, síntomas del sistema nervioso (por ejemplo, confusión, paresis) y alteración de la función renal. Los hallazgos de laboratorio que sugieren MAT incluyen disminución de la cuenta plaquetaria, aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL) sérica debido a hemólisis y a esquistocitos (fragmentación eritrocitaria). En el frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica, se recomienda la realización de conteo de plaquetas, concentración de deshidrogenasa láctica sérica, esquistocitos (fragmentación eritrocitaria) en un frotis de sangre y de la función renal. Si se diagnostica microangiopatía trombótica, se requerirá de un tratamiento inmediato (que puede considerar la exanguíneo transfusión). Se recomienda la discontinuación inmediata de AVONEX®.

- Durante la postcomercialización, se registraron casos de lesión hepática con elevación de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática, en pacientes en tratamiento con interferón beta (ver la sección de Reacciones secundarias y adversas). En algunos casos, estas reacciones ocurrieron en presencia a otros medicamentos asociados a daño hepático. El potencial de los efectos aditivos hepatotóxico de múltiples medicamentos u otros agentes hepatotóxicos (por ejemplo, alcohol) no ha sido

determinado. Vigile los signos de daño hepático, y debe tenerse precaución cuando se utilice junto a otros medicamentos asociados a daño hepático

- Se debe vigilar estrechamente aquellos pacientes con enfermedades cardíacas tales como angina, insuficiencia cardíaca congestiva o por el empeoramiento de su estado clínico durante el tratamiento con AVONEX®. Los síntomas pseudogripales que se presentan con el tratamiento con AVONEX® pueden resultar estresantes para los pacientes con una enfermedad cardíaca subyacente.

- El uso de interferones se ha asociado a alteraciones en los resultados de laboratorio. Por lo tanto, se recomienda realizar cuenta leucocitaria completa con diferencial, cuenta plaquetaria y química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática durante el tratamiento con AVONEX®. Monitoree estrechamente a los pacientes con mielosupresión con cuenta hematológica completa, diferencial y plaquetas.

- Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra a AVONEX® (anticuerpos neutralizantes), los cuales se asocian con una disminución de los efectos biológicos de AVONEX® in vitro e in vivo y, potencialmente, pueden disminuir la eficacia clínica. Se calcula que la formación de anticuerpos neutralizantes alcanza una meseta después de 12 meses de tratamiento. Se calcula que 5 al 8% de los pacientes tratados hasta 2 años con AVONEX® desarrollarán anticuerpos neutralizantes.

- El uso de pruebas diferentes para detectar anticuerpos séricos a interferones limita la capacidad para comparar la antigenicidad entre diferentes productos.

Durante la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de necrosis en el lugar de la inyección (ver sección 9. Reacciones Adversas).

Para minimizar el riesgo de reacciones en el lugar de inyección, se debe aconsejar a los pacientes que utilicen una técnica de inyección aséptica y que roten los puntos de inyección con cada dosis.

Se debe revisar periódicamente el procedimiento de autoadministración por parte del paciente, especialmente si se han producido reacciones en el lugar de inyección. Si el paciente presenta alguna fisura en la piel, que pueda ir acompañada de inflamación o drenaje de líquido en el lugar de inyección, se debe aconsejar al paciente que consulte a su médico. La decisión de interrumpir el tratamiento después de aparecer necrosis en un único lugar depende de la magnitud de la necrosis. Para los pacientes que continúen el tratamiento con AVONEX® después de que se haya producido una necrosis en el lugar de inyección, se debe evitar la administración de AVONEX®

Efectos en la capacidad para conducir y operar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos de AVONEX® sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinarias. Las reacciones adversas relacionadas al sistema nervioso central pueden tener una influencia menor sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria en pacientes susceptibles (ver la sección de Reacciones secundarias y adversas).

Nuevas reacciones adversas

La incidencia más alta de reacciones adversas asociada al tratamiento con AVONEX® se relaciona a los síntomas seudogripales. Los síntomas seudogripales más comunes son mialgia, fiebre, escalofríos, sudoración, astenia, cefalea y náusea. La titulación ascendente de la dosis de Avonex® al inicio del tratamiento ha demostrado una reducción significativa de la gravedad e incidencia de síntomas seudogripales. La frecuencia de los síntomas seudogripales tiende a ser más marcada el inicio del tratamiento y disminuye en frecuencia con el tratamiento continuado.

Los síntomas neurológicos transitorios que simulan exacerbaciones de la EM, pueden ocurrir posterior a las inyecciones. Episodios transitorios de hipertensión y/o debilidad muscular que impiden los movimientos voluntarios pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Estos episodios tienen una duración limitada, guardan relación temporal con las inyecciones y pueden reaparecer con las inyecciones posteriores.

En algunos casos, estos síntomas se asocian a síntomas seudogripales.

La frecuencia de las reacciones adversas se expresa en pacientes/año, de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$ pacientes-año);
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes-año);
Poco frecuente ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$ pacientes-año);
Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$ pacientes-año);
Muy raras ($< 1/10000$ paciente-año);
Frecuencia no conocida (no puede calcularse con los datos disponibles).

La unidad paciente-tiempo es la sumatoria de las unidades individuales de tiempo que el paciente del estudio fue expuesto a AVONEX® previo a experimentar la reacción adversa. Por ejemplo, 100 personas-año puede ser interpretado como una reacción observada en 100 pacientes que estuvieron en tratamiento durante un año o en 200 pacientes que estuvieron en tratamiento durante medio año.

En la siguiente tabla se enlistan las reacciones adversas identificadas en estudios (estudios clínicos y observacionales con un período de seguimiento de dos a seis años) y otras reacciones adversas identificadas a través de la notificación espontánea tras la comercialización, con una frecuencia desconocida.

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios y/o postcomercialización según su frecuencia

Exploraciones complementarias

<i>Frecuentes</i>	Disminución de la cuenta de linfocitos, disminución de la cuenta de neutrófilos y disminución del hematocrito, incremento del potasio sérico y del nitrógeno ureico sanguíneo.
<i>Poco frecuentes</i>	Disminución de la cuenta plaquetaria.
<i>Frecuencia no conocida</i>	Aumento o disminución de peso, pruebas de función hepática anormales.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuencia no conocidas</i>	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección <i>Precauciones generales</i>) palpitaciones, arritmia y taquicardia
Trastornos sanguíneos y linfáticos	
<i>Frecuencia no conocida</i>	Pancitopenia, trombocitopenia
<i>Raros</i>	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopenica trombótica/síndrome urémico hemolítico*
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Cefalea ²
<i>Frecuentes</i>	Espasticidad muscular, hipoestesia
<i>Frecuencia no conocida</i>	Síntomas neurológicos, síncope ³ , hipertonía, mareo, parestesias, convulsiones, migraña
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
<i>Frecuentes</i>	Rinorrea
<i>Raras</i>	Disnea
<i>Frecuencia no conocida</i>	Hipertensión arterial pulmonar§
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	Vómitos, diarrea, náusea ²
Trastornos de piel y tejido celular subcutáneo	
<i>Frecuentes</i>	Exantema, incremento de la sudoración, contusión
<i>Poco frecuentes</i>	Alopecia
<i>Frecuencia no conocida</i>	Edema angioneurótico, prurito, exantema vesicular, urticaria, empeoramiento de la psoriasis

Trastornos músculo esqueléticos y tejido conjuntivo <i>Frecuentes</i> <i>Frecuencia no conocida</i>	Calambres musculares, dolor cervical, mialgia ² , artralgia, dolor en extremidades, dolor torácico, rigidez muscular, rigidez osteoarticular. Lupus eritematoso sistémico, debilidad muscular, artritis
Trastornos renales y urinarios <i>Raros</i>	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis (ver la sección de <i>Precauciones generales</i>)
Trastornos endocrinos <i>Frecuencia no conocida</i>	Hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos metabólicos y nutricionales <i>Frecuentes</i>	Anorexia
Infecciones <i>Frecuencia no conocida</i>	Absceso en el sitio de inyección ¹
Trastornos vasculares <i>Frecuentes</i>	Bochorno/rubor facial Vasodilatación
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i>	Síntomas pseudogripales ² , pirexia ² , escalofríos ² , sudoración ² En el sitio de inyección: dolor, eritema, equimosis. Astenia ² , dolor, fatiga ² , malestar, sudoración nocturna Ardor en el sitio de inyección
<i>Poco frecuentes</i> <i>Frecuencia no conocida</i>	En el sitio de inyección: edema, celulitis ¹ , necrosis, hemorragia, dolor torácico
Trastornos del sistema inmune <i>Frecuencia no conocida</i>	Reacción anafiláctica, choque anafiláctico, reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea, urticaria, exantema, exantema pruriginoso)
Trastornos hepatobiliares <i>Frecuencia no conocida</i>	Insuficiencia hepática (ver sección <i>Precauciones generales</i>), hepatitis, hepatitis autoinmune
Trastornos del sistema reproductivo y glándulas mamarias <i>Poco frecuentes</i>	Metrorragia, menorragia
Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes</i>	Depresión (ver la sección de <i>Precauciones generales</i>), insomnio
<i>Frecuencia no conocida</i>	Suicidio, psicosis, ansiedad, confusión, labilidad emocional

*Información de clase de interferones beta.

§ Información de clase de los productos con interferón, ver Hipertensión arterial pulmonar más adelante.

¹Se han reportado reacciones en el sitio de administración, incluyendo dolor, edema y casos muy raros de absceso o celulitis que pueden haber requerido intervención quirúrgica.

²La frecuencia de presentación es mayor al inicio del tratamiento.

³Un episodio de síncope puede ocurrir después de la administración de AVONEX®. Usualmente es un único episodio que aparece al inicio del tratamiento y que no se repite con las administraciones posteriores.

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HPA) con productos de interferón beta. Los eventos se reportaron en distintos momentos, incluso varios años después de haber comenzado el tratamiento con interferón beta.

Población pediátrica

Los datos limitados procedentes de la literatura médica, de los ensayos clínicos y de la experiencia Post comercialización indican que el perfil de seguridad en niños y adolescentes de 10 a menores de 18 años de edad que reciben AVONEX® 30 mcg por vía intramuscular una vez a la semana es consistente con el observado en adultos.

La información de seguridad obtenida del uso de AVONEX® como un grupo comparador activo en un ensayo abierto, aleatorizado y de 96 semanas de duración en pacientes pediátricos con esclerosis múltiple remitente recidivante de 10 a menores de 18 años de edad (con solo un 10% de la población total del estudio menor de 13 años) muestra que en el grupo de AVONEX® (n=72), los siguientes acontecimientos adversos que son frecuentes en la población adulta se notificaron como muy frecuentes en la población pediátrica: Mialgia, dolor en una extremidad, fatiga y artralgia

Finalmente, la Sala recomienda aprobar Inserto para paciente presentación PEN Versión 5 de Feb2023, el inserto para paciente presentación jeringa prellenada Versión 5 de Feb2023 y la información para prescribir Versión 5 de Feb2023 allegado mediante Radicado 20231118024.

3.9. UNIRS

3.9.1. NUSINERSEN (SPINRAZA ®12 mg SOLUCION INYECTABLE)

Radicado : 20231340899

Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002761221 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Nusinersen, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: Cada vial de 5 ml contiene nusinersen de sodio equivalente a 12 mg de nusinersen.

Indicaciones:

El medicamento Nusinersen está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

- Tipo 1 (Werdnig– Hoffman) en menores de 6 meses.
- Tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con

el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado No. 202324002761221 se solicita inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para nusinersen, solución inyectable de 12 mg/5 ml en la indicación:

“Pacientes en edades superiores a las actualmente aprobadas bajo registro sanitario (Tipo 1 superiores a 6 meses de edad y Tipo 2 y 3 superiores a 7 años de edad), diagnosticados con atrofia muscular espinal 5q tipo 1, 2 y 3 con confirmación genética de variante patogénica del gen SMN1 (Deleción homocigota del exón 7, heterocigocidad compuesta u homocigocidad de variantes puntuales), con al menos dos copias del SMN2”

Como soporte presenta solicitud de 5 sociedades científicas colombianas, antecedente de aprobación sin restricciones de edad en agencias de referencia y referencia a publicaciones científicas de series de caso y cohortes retrospectivas que han usado el medicamento.

La Sala se permite aclarar que el titular de Nusinersen (Spinraza®) ha solicitado en varias oportunidades la ampliación del grupo etario, sobre lo cual la Sala se ha pronunciado en las Actas: No. 15 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2, No. 05 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.2. y No. 17 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, con base en la información científica disponible, la cual consideró insuficiente para respaldar un balance beneficio/riesgo favorable para Nusinersen en el grupo etario propuesto, y dado que en la solicitud de inclusión en el listado UNIRS no allega información clínica adicional, el concepto sobre el nivel de incertidumbre de la información disponible no cambia.

Adicionalmente, la Sala encuentra que existe una alternativa terapéutica con registro sanitario vigente para la indicación solicitada; por tanto, la solicitud de UNIRS no cumple con los criterios establecidos en el artículo 39 de la Resolución 740 de 2024: *“El listado oficial de medicamentos con usos no incluidos en el registro sanitario estará compuesto por usos que, habiendo cumplido el procedimiento establecido en el artículo anterior, no cuentan con evidencia científica suficiente para dar certeza sobre su eficacia o efectividad, pero constituyen la única alternativa terapéutica disponible para los pacientes, según lo determine el INVIMA luego de culminada la evaluación farmacológica del uso”*.

En consecuencia, la Sala recomienda no aprobar la inclusión del producto de la referencia en el listado UNIRS.

3.9.2. IFOSFAMIDA (Holoxan®, Uromida®, Ifosfamida polvo liofilizado para inyección.)

Radicado : 20231340912

Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002761201 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio

activo: Ifosfamida, forma farmacéutica: Polvos, Polvo liofilizado, Polvo estéril para reconstruir a solución para infusión y concentración: 1000 mg, 2000 mg.

Indicaciones:

Ifosfamida está indicada como coadyuvante en el tratamiento de leucemias agudas y crónicas, linfomas, mieloma múltiple, formas avanzadas de micosis fungoides, neuroblastoma, carcinoma de ovario, pulmón, mama, sarcomas, timoma, cáncer de cérvix y tumores germinales.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado No 20231340912 del producto IFOSFAMIDA (Holoxan®, Uromida®, Ifosfamida polvo liofilizado para inyección) forma farmacéutica: Polvos, Polvo liofilizado, Polvo estéril para reconstruir a solución para infusión y concentración: 1000 mg, 2000 mg, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia nombra la indicación “cáncer de de endometrio” para aprobación como Uso No Incluido en el Registro Sanitario – UNIRS.

Como soporte clínico presenta:

Estudio fase III aleatorizado, de ifosfamida con o sin paclitaxel en carcinosarcoma avanzado uterino, llevado a cabo por el Gynecologic Oncology Group. El estudio incluyó a 179 pacientes con carcinosarcoma uterino avanzado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos brazos del estudio: uno recibió ifosfamida (1.2 g/m² por 5 días) y el otro recibió una combinación de ifosfamida (1.2 g/m² por 5 días) y paclitaxel (135 mg/m² el día 1). Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico confirmado de carcinosarcoma uterino, enfermedad en estadio avanzado o recurrente y estado funcional adecuado (ECOG 0-2). El estudio encontró que la combinación de ifosfamida y paclitaxel mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) con una mediana de 7.6 meses en comparación con 4.6 meses para ifosfamida sola (p=0.03). La supervivencia global (SG) también fue mayor en el grupo de combinación, con una mediana de 13.5 meses frente a 8.4 meses (p=0.02). Además, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 54% en el grupo de combinación frente al 34% en el grupo de ifosfamida sola (p=0.01). Los principales eventos adversos de grado 3 y mayores observados en el estudio fueron neutropenia (68% en el grupo de combinación vs. 45% en el grupo de ifosfamida sola), anemia (52% vs. 38%), náuseas (45% vs. 30%), vómitos (40% vs. 25%) y neuropatía periférica (30% vs. 10%). Estos resultados indican que, aunque la combinación de ifosfamida y paclitaxel es más efectiva, también está asociada con una mayor incidencia de efectos secundarios graves.

Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, de Ifosfamida con o sin cisplatino en pacientes con carcinosarcoma de útero, realizado por el Gynecologic Oncology Group. La metodología del estudio fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III que incluyó a 206 pacientes con carcinosarcoma uterino. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos brazos del estudio: uno recibió ifosfamida (1.2 g/m² por 5 días) y el otro recibió una combinación de ifosfamida (1.2 g/m² por 5 días) y cisplatino (20 mg/m² por 5 días). Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico confirmado de carcinosarcoma

uterino, enfermedad en estadio avanzado o recurrente y estado funcional adecuado (ECOG 0-2). El estudio encontró que la combinación de ifosfamida y cisplatino mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) con una mediana de 6.9 meses en comparación con 4.8 meses para ifosfamida sola ($p=0.04$). La supervivencia global (SG) también fue mayor en el grupo de combinación, con una mediana de 12.5 meses frente a 9.4 meses ($p=0.03$). Además, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 42% en el grupo de combinación frente al 29% en el grupo de ifosfamida sola ($p=0.02$). Los principales eventos adversos observados en el estudio fueron neutropenia (65% en el grupo de combinación vs. 50% en el grupo de ifosfamida sola), anemia (48% vs. 35%), náuseas (42% vs. 28%), vómitos (38% vs. 22%) y neuropatía periférica (25% vs. 12%). Estos resultados indican que, aunque la combinación de ifosfamida y cisplatino es más efectiva, también está asociada con una mayor incidencia de efectos secundarios.

Adicionalmente, allega las Guías de Práctica Clínica en Oncología (Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) para neoplasias uterinas, Version 1.2024 las cuales incluyen como opciones terapéuticas ifosfamida/paclitaxel, y cisplatino/ifosfamida para el carcinosarcoma endometrial.

Con base en la información aportada, la Sala considera que las combinaciones de ifosfamida y paclitaxel o ifosfamida y cisplatino, pueden tener un balance beneficio/riesgo favorable con eventos adversos que deben ser monitorizados estrictamente, por lo que recomienda aprobar su inclusión en el listado UNIRS, quedando la indicación así:

Ifosfamida en terapia combinada con paclitaxel o cisplatino en carcinosarcoma endometrial estado III o IV, persistente o recurrente.

Por lo anterior, la Sala recomienda su inclusión al listado UNIRS con la siguiente información así:

Indicaciones:

Ifosfamida en terapia combinada con paclitaxel o cisplatino en carcinosarcoma endometrial estado III o IV, persistente o recurrente.

Dosificación y grupo etario:

Terapia adyuvante para la enfermedad en estadio 1 a 4: IV: 1500 mg/m²/día durante 4 días (en combinación con cisplatino y mesna) cada 3 semanas durante 3 ciclos Ref (Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. Gynecol Oncol. 2007;107(2):177-185. doi:10.1016/j.ygyno.2007.07.070.

Enfermedad avanzada persistente o refractaria: IV: 1600 mg/m²/día durante 3 días (en combinación con mesna, paclitaxel y filgrastim) cada 3 semanas hasta por 8 ciclos; reducir la dosis de ifosfamida a 1200 mg/m²/día durante 3 días cada 3 semanas en pacientes que recibieron radiación previa (Referencia Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al; Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol.

2007;25(5):526-531. doi:10.1200/JCO.2006.06.4907).

Grupo etario:

Tratamiento en mujeres con carcinosarcoma uterino en el escenario adyuvante posterior a manejo quirúrgico y en el escenario de enfermedad metastásica irresecable.

Contraindicaciones:

Ifosfamida está contraindicada en hipersensibilidad conocida a la administración de ifosfamida, obstrucción del flujo urinario, deterioro grave de la función de la médula ósea, inmunosupresión grave, infección activa, insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática severa, embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

En pacientes individuales, los factores de riesgo de toxicidad por ifosfamida y sus secuelas descritas aquí y en otras secciones pueden constituir contraindicaciones. En tales situaciones, la evaluación individual del riesgo y los beneficios esperados es necesaria. Las reacciones adversas, según su gravedad, pueden requerir la modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Advertencias: mielosupresión, inmunosupresión, infecciones el tratamiento con ifosfamida puede causar mielosupresión y una supresión significativa de las respuestas inmunitarias, lo que puede provocar infecciones graves, como neumonías, así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales, parasitarias, sepsis y shock séptico.

Precauciones: administración paravenosa el efecto citotóxico de la ifosfamida se produce después de su activación, que tiene lugar principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de lesión tisular por administración accidental paravenosa es bajo. En caso de administración paravenosa accidental de ifosfamida, la infusión debe interrumpirse inmediatamente, la solución extravascular de ifosfamida debe aspirarse con la cánula colocada, y deben instituirse otras medidas según corresponda. Uso en pacientes con insuficiencia renal en pacientes con insuficiencia renal, particularmente en aquellos con insuficiencia renal grave, la excreción renal disminuida puede resultar en un aumento de los niveles plasmáticos de ifosfamida y sus metabolitos. Esto puede resultar en un aumento de la toxicidad (por ejemplo, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hematotoxicidad) y debe considerarse al determinar la dosis en dichos pacientes. La ifosfamida y sus metabolitos son dializables. Uso en pacientes con insuficiencia hepática la insuficiencia hepática, especialmente si es grave, puede estar asociada con una disminución de la activación de ifosfamida. Esto puede alterar la eficacia del tratamiento con ifosfamida. La albúmina sérica baja y la insuficiencia hepática también se consideran factores de riesgo para el desarrollo de la toxicidad del SNC. La insuficiencia hepática puede aumentar la formación de un metabolito que se cree que causa o contribuye a la toxicidad del SNC y también contribuye a la nefrotoxicidad. Esto debe tenerse en cuenta al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada. Uso en pacientes de edad avanzada en pacientes ancianos, la monitorización de toxicidades y la necesidad de ajustar la dosis deben reflejar la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, cardíaca u otro órgano, y enfermedades concomitantes u otras terapias con medicamentos en esta población.

Embarazo y lactancia: se ha demostrado que la administración de ifosfamida durante la organogénesis tiene un efecto fetotóxico en ratones, ratas y conejos y, por lo tanto, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se han notificado retraso del crecimiento fetal y anemia neonatal después de la exposición a regímenes de quimioterapia que contienen ifosfamida durante el embarazo. Además, se ha reportado que la exposición a ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina, provoca abortos espontáneos, malformaciones (después de la exposición durante el primer trimestre) y efectos neonatales, como leucopenia, pancitopenia, hipoplasia grave de médula ósea y gastroenteritis. Los datos en animales generados con ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina, sugieren que un mayor riesgo de embarazo fallido y malformaciones pueden persistir después de la interrupción del agente siempre que existan ovocitos / folículos que hayan estado expuestos al agente durante cualquiera de sus fases de maduración. Si se usa ifosfamida durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento o después del tratamiento, se debe informar a la paciente del posible peligro para un feto. La ifosfamida puede pasar a la leche materna. La toxicidad por ifosfamida puede ocurrir en un niño amamantado. Estas toxicidades incluyen neutropenia, trombocitopenia, hemoglobina baja y diarrea. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con ifosfamida.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: las manifestaciones de toxicidad del SNC pueden afectar la capacidad del paciente para operar un automóvil u otra maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Se ha reportado un desenlace fatal de la mielosupresión asociada a la ifosfamida. La mielosupresión inducida por ifosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociada con un mayor riesgo de hemorragias) y anemia. La administración de ifosfamida suele ir seguida de una reducción en el recuento de leucocitos. El nadir del recuento de leucocitos tiende a alcanzarse aproximadamente durante la segunda semana después de la administración. Posteriormente, el recuento de leucocitos aumenta de nuevo. Debe esperarse una severa mielosupresión e inmunosupresión, especialmente en pacientes tratados previamente con, y/o recibiendo quimioterapia concomitante/agentes hematotóxicos, inmunosupresores y/o radioterapia. El riesgo de mielosupresión depende de la dosis y aumenta con la administración de una sola dosis alta en comparación con la administración fraccionada. El riesgo de mielosupresión aumenta en pacientes con función renal reducida. Las infecciones latentes pueden reactivarse. En pacientes tratados con ifosfamida, se ha reportado reactivación para varias infecciones virales. La profilaxis antimicrobiana puede estar indicada en ciertos casos de neutropenia a discreción del médico responsable. En caso de fiebre neutropénica, se debe administrar antibióticos y/o antimicóticos. Se recomienda una estrecha vigilancia hematológica. Se debe obtenerse el recuento de glóbulos blancos, el recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina antes de cada administración y en intervalos apropiados después de la administración.

Toxicidad del sistema nervioso central, neurotoxicidad: la administración de ifosfamida puede causar toxicidad en el SNC y otros efectos neurotóxicos. Las manifestaciones de toxicidad del SNC reportadas con el tratamiento con ifosfamida incluyen: confusión,

somnolencia, coma, alucinaciones, visión borrosa, comportamiento psicótico, síntomas extrapiramidales, incontinencia urinaria, convulsiones. También ha habido informes de neuropatía periférica asociada con el uso de ifosfamida. La neurotoxicidad de la ifosfamida puede manifestarse en unas pocas horas o pocos días después de la primera administración y, en la mayoría de los casos, se resuelve dentro de las 48 a 72 horas posteriores a la suspensión de la ifosfamida. Los síntomas pueden persistir durante largos períodos de tiempo. Ocasionalmente, la recuperación ha sido incompleta. Se han notificado resultados fatales de toxicidad del SNC. Se ha reportado la recurrencia de la toxicidad del SNC después de varios cursos de tratamiento sin incidentes. Se ha reportado toxicidad del SNC con mucha frecuencia y parece depender de la dosis. Otros factores de riesgo que se han demostrado o discutido en la literatura incluyen: disfunción renal, creatinina sérica elevada, albúmina sérica baja, disfunción hepática, nivel bajo de bilirrubina, niveles bajos de hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos blancos, acidosis, bicarbonato sérico bajo, desequilibrios de electrolitos, hiponatremia y secreción inadecuada de ADH (vasopresina), intoxicación por agua, baja ingesta de líquidos presencia de metástasis cerebrales, enfermedad previa del SNC, irradiación cerebral esclerosis cerebral, vasculopatía periférica presencia de tumor en abdomen inferior, enfermedad abdominal voluminosa. Estado de rendimiento deficiente, edad avanzada, edad más joven obesidad, género femenino, predisposición individual. La neurotoxicidad a menudo se manifiesta en pacientes sin factores de riesgo identificables. El riesgo de toxicidad del SNC y otros efectos neurotóxicos requiere un control cuidadoso del paciente. Si se desarrolla una encefalopatía, debe suspenderse el tratamiento con ifosfamida. La posibilidad de reintroducir ifosfamida debe determinarse después de una evaluación cuidadosa de los beneficios y riesgos para el paciente individual. Las publicaciones informan el uso exitoso y no exitoso del azul de metileno para el tratamiento y la profilaxis de la encefalopatía asociada a ifosfamida. Debido al potencial de efectos aditivos, los medicamentos que actúan sobre el SNC (como antieméticos, sedantes, narcóticos o antihistamínicos) deben usarse con especial precaución o, si es necesario, suspenderse en caso de encefalopatía inducida por ifosfamida.

Toxicidad renal y urotelial: la ifosfamida es nefrotóxica y urotóxica. La función renal y tubular glomerular debe evaluarse y verificarse antes de comenzar la terapia, así como durante y después del tratamiento. Los sedimentos urinarios deben revisarse regularmente para detectar la presencia de eritrocitos y otros signos de uro/nefrotoxicidad. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica de las químicas del suero y la orina, incluidos el fósforo, el potasio y otros parámetros de laboratorio apropiados para identificar la nefrotoxicidad y la toxicidad urotelial. La terapia de reemplazo apropiada se debe administrar según lo indicado. Efectos nefrotóxicos se han notificado casos de necrosis parenquimatosa y tubular renal y desenlace fatal por nefrotoxicidad en pacientes tratados con ifosfamida. Los trastornos de la función renal (glomerular y tubular) después de la administración de ifosfamida son muy comunes. Las manifestaciones incluyen una disminución de la tasa de filtración glomerular y un aumento de la creatinina sérica, proteinuria, enzimuria, cilindruria, aminoaciduria, fosfaturia y glucosuria, así como acidosis tubular renal. También se han notificado síndrome de fanconi, raquitismo renal y retraso del crecimiento en niños, así como osteomalacia en adultos. La disfunción tubular distal afecta la capacidad del riñón para concentrar la orina. Se ha reportado el desarrollo de un síndrome parecido al SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) con ifosfamida. El daño tubular puede manifestarse durante la terapia, meses

o incluso años después del cese del tratamiento. La disfunción glomerular o tubular puede resolverse con el tiempo, permanecer estable o progresar durante un período de meses o años, incluso después de completar el tratamiento con ifosfamida. Se han notificado necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica secundaria a la terapia con ifosfamida. El riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas de nefrotoxicidad aumenta con, por ejemplo: grandes dosis acumuladas de ifosfamida, insuficiencia renal preexistente, tratamiento previo o concurrente con agentes potencialmente nefrotóxicos menor en niños (especialmente en niños de hasta 5 años de edad aproximadamente), reducción de la reserva de nefronas como en pacientes con tumores renales y en aquellos sometidos a radiación renal o nefrectomía unilateral. Los riesgos y beneficios esperados de la terapia con ifosfamida deben sopesarse cuidadosamente al considerar el uso de ifosfamida en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con una reserva reducida de nefronas. Efectos uroteliales la administración de ifosfamida se asocia con efectos urotóxicos, que pueden reducirse mediante el uso profiláctico de mesna. Se ha reportado cistitis hemorrágica que requiere transfusión de sangre con ifosfamida el riesgo de cistitis hemorrágica depende de la dosis y aumenta con la administración de dosis altas únicas en comparación con la administración fraccionada. Cistitis hemorrágica después de una dosis única de ifosfamida. antes de comenzar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción del tracto urinario. Durante o inmediatamente después de la administración, se deben ingerir o infundir cantidades adecuadas de líquido para forzar la diuresis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad del tracto urinario. Para la profilaxis de la cistitis hemorrágica, la ifosfamida debe usarse en combinación con mesna. La ifosfamida se debe usar con precaución, si se aplica, en pacientes con infecciones activas del tracto urinario. La radiación pasada o concomitante de la vejiga o el tratamiento con busulfán puede aumentar el riesgo de cistitis hemorrágica. se han notificado las siguientes manifestaciones de urotoxicidad por ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina: resultado fatal de la toxicidad urotelial, así como la necesidad de cistectomía debido a fibrosis, sangrado o malignidad secundaria; cistitis hemorrágica (incluyendo formas graves con ulceración y necrosis); hematuria, que puede ser grave y recurrente; mientras que la hematuria generalmente se resuelve en unos pocos días después de que se suspende el tratamiento, puede persistir; signos de irritación urotelial (como micción dolorosa, sensación de orina residual, micción frecuente, nicturia, incontinencia urinaria), así como desarrollo de fibrosis vesical, vejiga de pequeña capacidad, telangiectasia y signos de irritación crónica de la vejiga; pielitis y ureteritis.

Cardiotoxicidad: uso en pacientes con enfermedad cardíaca se han notificado resultados fatales de la cardiotoxicidad asociada a la ifosfamida. Las manifestaciones de cardiotoxicidad informadas con el tratamiento con ifosfamida incluyen: arritmias supraventriculares o ventriculares, que incluyen taquicardia auricular / supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular sin pulso disminución del voltaje QRS y cambios en el segmento ST o en la onda T miocardiopatía tóxica que conduce a insuficiencia cardíaca con congestión e hipotensión derrame pericárdico, pericarditis fibrinosa y fibrosis epicárdica el riesgo de desarrollar efectos cardiotóxicos depende de la dosis, se incrementa en pacientes con tratamiento previo o concomitante con otros agentes cardiotóxicos o radiación de la región cardíaca y, posiblemente, insuficiencia renal. Se debe tener especial cuidado cuando se utiliza ifosfamida en pacientes con

factores de riesgo para cardiotoxicidad y en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

Toxicidad pulmonar: se ha reportado toxicidad pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria y resultados fatales. Se han notificado neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar, así como otras formas de toxicidad pulmonar, con el tratamiento con ifosfamida.

Malignidades secundarias: al igual que con toda la terapia citotóxica, el tratamiento con ifosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores. La malignidad secundaria puede desarrollarse varios años después de que se haya suspendido la quimioterapia. El riesgo de alteraciones mielodisplásicas, algunas que progresan a leucemias agudas, aumenta. Otros tumores malignos notificados después del uso de ifosfamida o regímenes con ifosfamida incluyen linfoma, cáncer de tiroides y sarcomas. También se ha reportado malignidad después de la exposición en el útero con ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina. Enfermedad hepática veno-oclusiva se ha reportado enfermedad hepática veno-oclusiva con quimioterapia que incluía ifosfamida y también es una complicación conocida con ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina. Genotoxicidad. La ifosfamida es genotóxica y mutagénica en células germinales masculinas y femeninas. por lo tanto, las mujeres no deben quedar embarazadas y los hombres no deben ser padres durante el tratamiento con ifosfamida. Los hombres no deben ser padres hasta 6 meses después del final de la terapia. Los datos generados en animales con ciclofosfamida, otro agente citotóxico de la oxazafosforina, indican que la exposición de los ovocitos durante el desarrollo folicular puede dar lugar a una menor tasa de implantes y embarazos viables y un mayor riesgo de malformaciones. Este efecto debe considerarse en caso de la fertilización prevista o el embarazo después de la interrupción del tratamiento con ifosfamida. La duración exacta del desarrollo folicular en humanos no se conoce, pero puede durar más de 12 meses. Las mujeres y los hombres sexualmente activos deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo.

Efectos sobre la fertilidad: la ifosfamida interfiere con la ovogénesis y la espermatogénesis. Se han reportado amenorrea, azoospermia y esterilidad en ambos sexos. El desarrollo de la esterilidad parece depender de la dosis de ifosfamida, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal en el momento del tratamiento. La esterilidad puede ser irreversible en algunos pacientes.

Pacientes mujeres: se ha reportado amenorrea en pacientes tratados con ifosfamida, además, con ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina, se ha reportado oligomenorrea. El riesgo de amenorrea inducida por quimioterapia permanente es mayor en las mujeres mayores. Las niñas tratadas con ifosfamida durante la prepubescencia pueden desarrollar características sexuales secundarias normalmente y tener una menstruación regular. Las niñas tratadas con ifosfamida durante la prepubescencia han concebido posteriormente. Las niñas que han retenido la función ovárica después de completar el tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar menopausia prematura.

Pacientes hombres: los hombres tratados con ifosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia. La función sexual y la libido generalmente no se ven

afectadas en estos pacientes. Los niños tratados con ifosfamida durante la prepubescencia pueden desarrollar características sexuales secundarias normalmente, pero pueden tener oligospermia o azoospermia. Puede ocurrir cierto grado de atrofia testicular. La azoospermia puede ser reversible en algunos pacientes, aunque la reversibilidad puede no ocurrir durante varios años después del cese de la terapia. Los hombres tratados con ifosfamida han engendrado posteriormente hijos.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides, sensibilidad cruzada: se han notificado reacciones anafilácticas / anafilactoides en asociación con ifosfamida. Se ha reportado sensibilidad cruzada entre los agentes citotóxicos oxazafosforina. Deterioro de la curación de heridas la ifosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas. La alopecia es un efecto muy común, dependiente de la dosis, de la administración de ifosfamida.

Alopecia: la alopecia inducida por quimioterapia puede progresar a la calvicie. El cabello puede volver a crecer, aunque puede ser diferente en textura o color.

Náuseas y vómitos: la administración de ifosfamida puede causar náuseas y vómitos. Se deben considerar las pautas actuales sobre el uso de antieméticos para la prevención y el alivio de las náuseas y los vómitos. El consumo de alcohol puede aumentar las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

Estomatitis: la administración de ifosfamida puede causar estomatitis (mucositis oral). Deben considerarse las directrices actuales sobre medidas para la prevención y la mejora de la estomatitis.

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 siguiente enlace:
<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos (por ejemplo, aprepitant, inhibidores de CYP 3A4), alcohol, abuso de drogas o tratamiento previo con cisplatino.

Debido al potencial de efectos aditivos, los medicamentos que actúan sobre el SNC (como antieméticos, sedantes, narcóticos o antihistamínicos) deben usarse con especial precaución o, si es necesario, suspenderse en caso de encefalopatía inducida por ifosfamida.

3.9.3. DOXORUBICINA (DOXOPEG ®, LIPODOX - SUN ® DIXOL®)

Radicado : 20231340924
Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002761151 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Doxorubicina, forma farmacéutica: Solución inyectable, Suspensión inyectable y concentración: 2 mg/1ml (20mg/10ml)

Indicaciones:

La doxorubicina liposomal pegilada está indicada para el tratamiento de carcinoma transicional, sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, carcinoma de mama, carcinoma ovárico, carcinoma tiroideo, carcinoma gástrico, tumor de Wilms, linfomas, leucemia linfoblástica aguda, otras neoplasias malignas de pulmón y sangre.

En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado No 20231340924 del producto doxorubicina liposomal pegilada (Doxopeg®, Lipodox - Sun® dixol®) Solución inyectable, Suspensión inyectable y concentración: 2 mg/1ml (20mg/10ml), la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia nombra la indicación “Cáncer de endometrio avanzado y recurrente” para aprobación como Uso No Incluido en el Registro Sanitario – UNIRS.

El interesado presenta como soporte de su solicitud el estudio titulado: *Phase 2 trial of pegylated liposomal doxorubicin in advanced endometrial cancer* (). El régimen de doxorubicina liposomal pegilado empleado en este ensayo mostró un perfil de toxicidad aceptable. Se documentó una actividad antineoplásica definitiva, aunque modesta, en una población de pacientes con cáncer de endometrio recidivante o avanzado.

Presenta también el estudio de Pignata et al. (2007): *A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group*. El 64% de los pacientes eran recurrentes, mientras que el 36% estaban avanzados. Se observaron tres respuestas completas (7%) y 22 parciales (52%), para una tasa de respuesta global del 59,5% (IC exacto del 95%: 43,3-74,3). Se registró una muerte potencialmente relacionada con el tratamiento (muerte en el domicilio por causas desconocidas después del 6° ciclo). Otras toxicidades relevantes (% de pacientes) fueron neutropenia de grado 3, 33% y 4, 14%; y neutropenia febril 5%, trombocitopenia de grado 3, 17% y 4, 5%, anemia de grado 3, 31% y 4, 2%.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que explique por qué, habiendo varias alternativas farmacológicas “fuera de etiqueta”, entre otras, la combinación paclitaxel y carboplatino y la forma convencional de doxorubicina, en el

escenario del carcinoma de endometrio avanzado, dirige su solicitud para la presentación doxorubicina liposomal pegilada (Doxopeg®, Lipodox - Sun® y Dixol®).

Siendo las 16:00 del día 06 de noviembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual