

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2023 Quinta parte

**SESIÓN ORDINARIA 13, 14 Y 15 DE JUNIO DE 2023
BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se da inicio a 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. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 SUFIBIB® SUNITINIB 50 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20206725
Radicado : 20211140495 / 20211287689
Fecha : 20/12/2021
Interesado : GENBIE SAS

Composición:
Cada cápsula dura contiene 50 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Precauciones y Advertencias

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosistumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sufibib® no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en

pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección 4.8). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección 4.8). En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sufibib®, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal. Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver sección 4.8). Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados en la sección 4.4 o en la sección 4.8 que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: 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).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e		Infecciones víricas ^a	Fascitis		

infestaciones		Infecciones respiratorias ^{a,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	necrotizante* Infecciones bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral ^k Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardiaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal ^a Esofagitis ^a Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^q * Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^s * Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^t Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^v Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrosis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga* Edema† Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada* Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

* Incluyendo acontecimientos mortales. Se han combinado los siguientes términos:

- Nasofaringitis y herpes oral.
- Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.
- Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.
- Candidiasis esofágica y candidiasis oral.
- Celulitis e infección cutánea.
- Sepsis y choque séptico.
- Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.
- Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.
- Apetito disminuido y anorexia.
- Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.
- Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.
- Fracción de eyeción disminuida/anormal.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- m. Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente.
- n. Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.+
- o. Estomatitis y estomatitis aftosa.
- p. Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.
- q. Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.
- r. Colitis y colitis isquémica.
- s. Colecistitis y colecistitis acalculosa.
- t. Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.
- u. Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- v. Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- w. Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
- x. Fatiga y astenia.
- y. Edema facial, edema y edema periférico.
- z. Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN- α).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN- α en el estudio de CCRM no tratado previamente.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sufibib® no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN- α , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo o edema pulmonares) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rhabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sufibib®, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

moxifloxacin como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 msec con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0) (ver sección 4.4).

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 correo farmacovigilancia@genbie.co

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sufibib® hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

San Juan/Hypericum perforatum) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sufibib® con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

El tratamiento con Sufibib® debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sufibib® es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sufibib® es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sufibib® en pacientes por debajo de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Forma de administración

Sufibib® se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Condición de venta: venta con formula facultativa

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión allegado mediante radicado No. 20211140495
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado No. 20211140495

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- 1. Aclarar la sal o éster para el producto de prueba Sunitinib 50 mg, y allegar copia del certificado de análisis del principio activo del fabricante que evidencie la sal del producto.**

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Aclarar cuál es el fabricante del producto test empleado en el estudio *in vivo* teniendo en cuenta que el certificado de análisis allegado del producto terminado corresponde a Genepharm S.A., Grecia y el fabricante del producto test de acuerdo con lo indicado en los folios 10 y 1793 corresponde a Pharmacare Premium LTD, Malta. Asimismo, aclarar cuál será el fabricante de los productos que comercializará en Colombia.
3. Aclarar cuál es el fabricante del producto de referencia debido a que en el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” se diligenció que el fabricante es Pfizer Italia S.r.l, Vía del Commercio – Zona Industriale 63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno) Italia y el certificado de análisis indica que es Letonia.
4. Justificar por qué en el diseño del estudio se usaron sujetos sanos y se les administró la mayor dosis; lo anterior con base a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.1.1 Diseños alternativos para estudios en pacientes “*Para IFAs que son muy potentes o muy tóxicos para ser administrados en la mayor dosis a voluntarios sanos (por ejemplo, debido al potencial de producir eventos adversos graves o debido a que el ensayo requiere una dosis alta), se recomienda que el estudio se lleve a cabo utilizando el IFA en una dosis menor en voluntarios sanos. Para los IFA (s) que muestran efectos farmacológicos inaceptables en voluntarios sanos, incluso a dosis menores, puede ser necesario un estudio realizado en pacientes*”.
5. Justificar el por qué no participaron mujeres para el estudio *In vivo* ya que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
6. Allegar la composición y contenido calórico de las comidas que se le proporcionaron a los sujetos del estudio.
7. Allegar los hallazgos de la auditoría interna realizada por el patrocinador a Veeda Clinical Research Pvt. Ltd.
8. Indicar el tamaño de lote sobre el cual se realizó el estudio (numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
9. Allegar póliza de aseguramiento vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.
10. Allegar el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE)*” diligenciado de manera adecuada ya que algunos de los folios referidos no coinciden con el dossier. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado, y en su caso en todos los parámetros se consigna un rango que supera las 50 hojas.

Finalmente, la Sala solicita al interesado:

Allegar el formato debidamente diligenciado ASS-RSA-FM080 (Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos De Síntesis -SEM), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.3.2 SUFIBIB® SUNITINIB 12,5 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20206772
Radicado : 20211141166 / 20211291158
Fecha : 22/12/2021
Interesado : GENBIE SAS

Composición:
Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia.
Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Precauciones y Advertencias

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosistumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sufibib® no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección 4.8). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar (ver sección 4.8). En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

debe tener precaución cuando se utilicen sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sufibib®, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal. Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver sección 4.8). Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados en la sección 4.4 o en la sección 4.8 que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: 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).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e		Infecciones víricas ^a	Fascitis		

infestaciones		Infecciones respiratorias ^{a,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	necrotizante* Infecciones bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral ^k Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardíaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal ^a Esofagitis ^a Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^q * Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^s * Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^t Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^v Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrosis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga* Edema† Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada* Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

* Incluyendo acontecimientos mortales. Se han combinado los siguientes términos:

- aa. Nasofaringitis y herpes oral.
- bb. Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.
- cc. Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.
- dd. Candidiasis esofágica y candidiasis oral.
- ee. Celulitis e infección cutánea.
- ff. Sepsis y choque séptico.
- gg. Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.
- hh. Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.
- ii. Apetito disminuido y anorexia.
- jj. Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.
- kk. Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.
- ll. Fracción de eyección disminuida/anormal.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- mm. Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente.
- nn. Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.+
- oo. Estomatitis y estomatitis aftosa.
- pp. Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.
- qq. Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.
- rr. Colitis y colitis isquémica.
- ss. Colecistitis y colecistitis acalculosa.
- tt. Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.
- uu. Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- vv. Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- ww. Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
- xx. Fatiga y astenia.
- yy. Edema facial, edema y edema periférico.
- zz. Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN- α).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN- α en el estudio de CCRM no tratado previamente.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sufibib® no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN- α , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo o edema pulmonares) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rhabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sufibib®, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

moxifloxacin como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 msec con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0) (ver sección 4.4).

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 correo farmacovigilancia@genbie.co

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sufibib® hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

San Juan/Hypericum perforatum) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sufibib® con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

El tratamiento con Sufibib® debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sufibib® es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sufibib® es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sufibib® en pacientes por debajo de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Forma de administración

Sufibib® se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Condición de venta: venta con formula facultativa

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión allegado mediante radicado No. 20211141166
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado No. 20211141166

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Aclarar la sal o éster para el producto de prueba Sunitinib 12.5 mg, y allegar copia del certificado de análisis del principio activo del fabricante que evidencie la sal del producto.**

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Allegar los perfiles de disolución comparativos con su respectivo cálculo para el valor de f_2 a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad (numerales 10.3.3 y 10.6., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
3. Allegar coeficiente de porcentaje de variación de los perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad.
4. Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
5. Allegar validación analítica para los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8, con sus respectivos datos primarios, resultados y reportes (numeral 7.8, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
6. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación analítica a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
7. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula dura.
8. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio de los perfiles de disolución se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia (artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
9. Indicar cómo se garantiza la imparcialidad e independencia si el fabricante Genepharma S.A. es el encargado de realizar el estudio de bioexención.
10. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Sufibib® Sunitinib 12.5 mg, lote 9YE01C. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
11. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio (numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)

Por cuanto no se evidencia que el estudio de bioequivalencia *In vivo* este aprobado, este trámite de bioexención por proporcionalidad de dosis estará condicionado a la aprobación del estudio *In vivo*, el cual fue presentado bajo el radicado No. 20211140495, expediente No. 20206725 para Sufibib® Sunitinib 50 mg cápsula dura.

Finalmente, la Sala solicita al interesado:

Allegar el formato debidamente diligenciado ASS-RSA-FM080 (Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos De Síntesis -SEM), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

3.1.3.3 SUFIBIB® SUNITINIB 25 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20207815
Radicado : 20211153462 / 20211273670
Fecha : 07/12/2021
Interesado : GENBIE SAS

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada cápsula dura contiene 25 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones

Tratamiento de los tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) luego del fracaso del tratamiento con imatinib, debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico y para el tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados del páncreas (NET).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

Precauciones y Advertencias

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosistumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sufibib® no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib (ver sección 4.8). Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib. La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(ver sección 4.8). En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sufibib®, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal. Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal (ver sección 4.8). Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente. Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos de los relacionados en la sección 4.4 o en la sección 4.8 que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: 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).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e		Infecciones víricas ^a	Fascitis		

infestaciones		Infecciones respiratorias ^{a,*} Abscesos ^{c,*} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	necrotizante* Infecciones bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,*}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral*	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ^j	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia Hiperestesia	Hemorragia cerebral* Accidente cerebrovascular* Accidente isquémico transitorio	Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible*	
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio ^{k,*} Disminución de la fracción de eyección ^l	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio ^{m,*} Insuficiencia cardiaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia respiratoria*		

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^p Vómitos Diarrea Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia gastrointestinal ^a Esofagitis ^a Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eructos	Perforación gastrointestinal ^q * Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis ^s * Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel ^t Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Erupción ^u Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea ^v Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis Dermatitis Trastornos en las uñas ^w		Eritema multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrosis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiolisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga* Edema† Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada* Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

* Incluyendo acontecimientos mortales. Se han combinado los siguientes términos:

- Nasofaringitis y herpes oral.
- Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.
- Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.
- Candidiasis esofágica y candidiasis oral.
- Celulitis e infección cutánea.
- Sepsis y choque séptico.
- Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.
- Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.
- Apetito disminuido y anorexia.
- Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.
- Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.
- Fracción de eyección disminuida/anormal.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- m. Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silente.
- n. Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.+
- o. Estomatitis y estomatitis aftosa.
- p. Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.
- q. Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.
- r. Colitis y colitis isquémica.
- s. Colecistitis y colecistitis acalculosa.
- t. Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.
- u. Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- v. Reacción cutánea y trastorno de la piel.
- w. Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.
- x. Fatiga y astenia.
- y. Edema facial, edema y edema periférico.
- z. Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN- α).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN- α presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo de sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN- α en el estudio de CCRM no tratado previamente.

Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% del grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sufibib® no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio se notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. Se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFN- α , hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3. No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib.

En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo o edema pulmonares) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rhabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sufibib®, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

moxifloxacin como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 msec con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0) (ver sección 4.4).

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde ≥ 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad ≥ 3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT. El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 correo farmacovigilancia@genbie.co

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sufibib® hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

San Juan/Hypericum perforatum) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sufibib® con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

El tratamiento con Sufibib® debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sufibib® es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sufibib® es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones 4.4 y 4.5). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sufibib® en pacientes por debajo de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Forma de administración

Sufibib® se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis, no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Condición de venta: venta con formula facultativa

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión allegado mediante radicado No. 20211153462
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado No. 20211153462

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. **Allegar copia del certificado de calidad del fabricante del principio activo sunitinib utilizado en el producto test.**
2. **Precisar el tamaño del lote industrial para el producto Sufibib® sunitinib 25 mg cápsula dura.**

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Aclarar el fabricante del producto de referencia.
4. Allegar validación completa para los perfiles de disolución en la cual se evidencie condiciones del método de disolución y condiciones analíticas, preparación de muestras y estándares, metodología analítica y datos primarios empleados en el análisis, y pruebas solicitadas en la validación de la disolución.
5. Allegar copia de los cromatogramas originales obtenidos de los cromatógrafos, de la validación de la metodología analítica y de los perfiles realizados con el producto test y referencia que correspondan al 20 % del total obtenido.
6. Como garantiza la imparcialidad en la determinación de los perfiles de disolución presentados considerando fueron realizados por el mismo fabricante, allegue evidencia que está autorizado para la realización de dichos ensayos (resolución 662 de 2022 artículo 5).
7. Si bien el solicitante precisa un estudio *in vivo* para el producto test de concentración de 50 mg se le informa que los perfiles de disolución están condicionados a la aprobación del estudio *in vivo* este aprobado, el cual se encuentra en curso de evaluación bajo el radicado 20211140495 expediente 20206725 para Sufibib® sunitinib 50 mg cápsula dura.

Finalmente, la Sala solicita al interesado:

Allegar el formato debidamente diligenciado ASS-RSA-FM080 (Formato de Evaluación y Presentación de la Evaluación Farmacológica para Nueva Asociación, Nueva Forma Farmacéutica y Nueva Concentración para Medicamentos De Síntesis -SEM), dado que no fue allegado en la radicación inicial.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 BONJESTA® XR 20 mg

Expediente : 20205655
Radicado : 20211129349
Fecha : 02/07/2021
Interesado : EXELTIS SAS

Composición:

Cada tableta de liberación extendida contiene 20 mg de doxilamina succinato, 20 mg de piridoxina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación extendida

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de náuseas y vómito en general, particularmente en el alivio de las náuseas y vómito durante el embarazo.

Contraindicaciones:

BONJESTA está contraindicado en:

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Reacciones hipersensibilidad a algún otro antihistamínico H1.
- Crisis Asmáticas
- Porfirias
- Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) intensifican y prolongan los efectos adversos de BONJESTA sobre el sistema nervioso central

Precauciones y Advertencias

Somnolencia

BONJESTA puede causar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del succinato de doxilamina, un antihistamínico. Se debe evitar participar en actividades que requieran un estado de alerta mental completo, como conducir u operar maquinaria pesada, mientras usan BONJESTA hasta que su proveedor de atención médica les autorice a hacerlo.

No se recomienda el uso de BONJESTA con uso simultáneo de depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol. La combinación puede provocar una somnolencia intensa que puede provocar caídas o accidentes.

Condiciones médicas concomitantes

BONJESTA tiene propiedades anticolinérgicas y, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con asma, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción intestinal, obstrucción piloroduodenal u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria, hipertrofia prostática sintomática, retención urinaria, hipertiroidismo, alteraciones cardiovasculares e hipertensión.

Enfermedades del árbol respiratorio inferior, como asma, enfisema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales con aumento de la viscosidad dificultando la expectoración bronquial, que puede derivar en obstrucción respiratoria por lo que podría agravar estos cuadros, se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes.

Insuficiencia renal moderada o severa. Insuficiencia hepática, puede ser necesario un reajuste posológico

Reacciones de fotosensibilidad: con algunos antihistamínicos se ha observado aumento de la sensibilidad de la piel al sol con fotodermatitis por lo que no se recomienda tomar el sol durante el tratamiento. Su efecto antiemético puede interferir el diagnóstico de la apendicitis. puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (como tinnitus o vértigo), por lo que debe administrarse con precaución en pacientes tratados concomitantemente con fármacos potencialmente ototóxicos.

Debe tener precaución en pacientes epilépticos, ya que los antihistamínicos se han asociado en ocasiones con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas

Interferencia con la detección de orina en busca de metadona, opiáceos y fosfato de fenciclidina (PCP)

Ha habido informes de pruebas de detección de orina falsas positivas para metadona, opiáceos y PCP con el uso de succinato de doxilamina / clorhidrato de piridoxina

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- sentirse muy somnoliento.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- sentirse mareado
- sensación de cansancio
- boca seca.

Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los

- datos disponibles.
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- sensación de ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), pesadillas, sensación
- desorientado
- dolores de cabeza o migrañas
- hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la piel
- inquietud y necesidad de moverse constantemente
- problemas con la vista o visión borrosa
- sensación de mareo giratorio
- dificultad para respirar, conciencia de los latidos del corazón o aumento de la frecuencia cardíaca
- sensación de llenura o hinchazón, dolores de estómago, estreñimiento o diarrea
- sudoración excesiva, reacciones cutáneas como picazón o erupción
- dificultades o dolor al orinar
- malestar en el pecho
- malestar general o sentirse irritable

Otros efectos secundarios notificados con medicamentos de la misma clase, como doxilamina:

Los efectos anticolinérgicos incluyen (bloqueo de la actividad de los órganos que reciben impulsos nerviosos a través de una sustancia llamada acetilcolina): sequedad de boca, nariz y garganta; dificultades o dolor al orinar; sensación de dar vueltas, mareo; problemas con la vista o visión borrosa; visión doble (diplopía); zumbido o zumbido en los oídos (tinnitus); Inflamación del oído interno que se desarrolla en poco tiempo (laberintitis aguda); dificultad para dormir (insomnio); temblores (temblores) y nerviosismo; sentirse irritable; involuntario movimientos repetitivos de la cara (discinesia facial). Además, la sensación de opresión en el pecho, mucosidad espesa en el pecho (secreciones bronquiales); sonido agudo de silbido asociado a menudo con dificultad para respirar (sibilancias); congestión nasal; sudoración y sensación de escalofríos; menstruaciones tempranas; estado mental alterado tales como alucinaciones, delirios, confusión y pensamientos alterados (tóxicos psicosis); dolores de cabeza hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la piel; o sentirse mareado ha sido reportado.

En raras ocasiones, niveles bajos de glóbulos blancos (agranulocitosis), disminución de sangre en el cuerpo debido a una mayor destrucción de las células sanguíneas (anemia hemolítica), disminución de la coagulación de las células sanguíneas (trombocitopenia), disminución del rojo,

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

blanco y coagulación de las células en la sangre (pancitopenia) y aumento del apetito, a veces con aumento de peso.

En estudios clínicos se presentó:

- Somnolencia 14.3%

Post mercadeo se reportan las siguientes Reacciones adversas:

Trastornos cardíacos: disnea, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos oculares: visión borrosa, alteraciones visuales.

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar en el pecho, fatiga, irritabilidad, malestar

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, migrañas, parestesia, hiperactividad psicomotora.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, desorientación, insomnio, pesadillas. Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, erupción maculopapular.

Interacciones

Se dispone de datos limitados sobre interacciones farmacológicas para la doxilamina y otros antihistamínicos de primera generación. No se esperan interacciones medicamentosas metabólicas con la doxilamina.

Aparte de las interacciones medicamentosas metabólicas con la doxilamina, otras interacciones potenciales están relacionadas con su farmacología primaria por la ocupación de los receptores muscarínicos y de histamina (H1), que pueden aumentar potencialmente el efecto tanto de la doxilamina como del fármaco que interactúa, como se muestra a continuación:

- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): Los IMAO pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos del succinato de doxilamina.
- Antimuscarínicos: Existe un mayor riesgo de efectos secundarios antimuscarínicos cuando se administra doxilamina con otros fármacos antimuscarínicos. (MAO).
- Formas de dosificación sólidas de potasio: Los efectos anticolinérgicos del succinato de doxilamina pueden ralentizar el tránsito gastrointestinal y aumentar la exposición local a concentraciones altas de potasio, aumentando los riesgos de lesiones ulcerativas / estenóticas.
- Opioides: Puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo / íleo paralítico, depresión del SNC y deterioro psicomotor.
- Dronabinol, Nabilone : Puede aumentar el riesgo de taquicardia, somnolencia, depresión del SNC y deterioro psicomotor.
- Ezogabine: Puede aumentar el riesgo de retención urinaria, depresión del SNC y deterioro psicomotor.
- Metoclopramida: Puede disminuir el efecto procinético gastrointestinal y aumentar el riesgo de depresión del SNC.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Pramlintide: El efecto anticolinérgico de la doxilamina puede retrasar aún más el vaciamiento gástrico (tránsito gastrointestinal lento)
- Cevimeline: Puede disminuir la eficacia tanto de la doxilamina como de la cevimeline.
- Pilocarpina: Puede disminuir la eficacia tanto de la doxilamina como de la pilocarpina. Si se usa pilocarpina oftálmica, la doxilamina puede disminuir la eficacia de la pilocarpina oftálmica.
- Loperamida: Puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo / íleo paralítico
- Mirabegron: Puede incrementar el riesgo de retención urinaria.
- Zonisamida: El uso con medicamentos que poseen un efecto anticolinérgico puede aumentar el riesgo de oligohidrosis, hipertermia e insolación (especialmente en niños).
- Alcohol y depresores del SNC (barbitúricos, hipnóticos, analgésicos narcóticos, sedantes ansiolíticos y antipsicóticos; otros antihistamínicos de primera generación; acrivastina, cetirizina o levocetirizina): El succinato de doxilamina puede aumentar el riesgo de efectos depresores del SNC

Los inhibidores de la MAO pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC de los antihistamínicos. No se recomienda el uso simultáneo de alcohol y otros depresores del SNC (como sedantes hipnóticos y tranquilizantes) con Diclectin.

No se esperan interacciones medicamentosas significativas para la piridoxina en mujeres embarazadas a la dosis propuesta. Sin embargo, se informa que la piridoxina revierte el efecto terapéutico de la levodopa al acelerar el metabolismo periférico y en dosis altas (200 mg) para reducir la exposición de fenitoína y fenobarbital:

- Levodopa: La piridoxina mejora la descarboxilación periférica de levodopa reduciendo la eficacia de la levodopa. La administración concomitante de carbidopa con levodopa previene la reversión por piridoxina de los efectos de la levodopa. El clorhidrato de piridoxina no debe administrarse en dosis mayores de 5 mg al día a pacientes que reciben levodopa sola.
- Altretamine: Los datos de un ensayo aleatorizado que evaluó altretamina y cisplatino con y sin piridoxina en el tratamiento del cáncer de ovario encontraron que la administración de piridoxina afectó adversamente la duración de la respuesta de estos agentes. Estos resultados sugieren que la piridoxina no debe coadministrarse con altretamina.

Poblaciones Especiales

Efecto del sexo y la edad en la farmacocinética:

Se ha evaluado el efecto del género en la farmacocinética de la combinación (Diclectin, es decir, 10 mg-10 mg) [Koren 2013]. Se evaluó la exposición a la doxilamina y a todos los componentes de la piridoxina en 12 hombres y 12 mujeres. Se observó una alta variabilidad y una mayor exposición en mujeres en comparación con los hombres. Sin embargo, en un estudio anterior, se puede observar una exposición similar a la doxilamina en hombres y mujeres jóvenes después de la administración de succinato de doxilamina de 25 mg [Friedman1989]

En el mismo estudio, se evaluó el efecto de la edad sobre la farmacocinética de la doxilamina en 21 voluntarios jóvenes (20 a 43 años) y 22 ancianos (60 a 87 años) voluntarios. Las mujeres jóvenes y ancianas no difirieron significativamente en la concentración plasmática máxima de doxilamina; sin embargo, los hombres de edad avanzada tenían un aclaramiento de doxilamina reducido (174 frente a 240 ml / min, $P < 0,02$; 2,5 frente a 3,2 ml / min / kg, $P < 0,07$) y una vida

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

media prolongada (15,5 frente a 10,2 horas, $P < 0,05$) en comparación con jóvenes. El aclaramiento reducido de la doxilamina y la vida media prolongada en los hombres de edad avanzada, pero no en las mujeres de edad avanzada, es similar a los resultados de muchos otros fármacos transformados por oxidación [Friedman 1989]

Efecto del embarazo sobre la farmacocinética:

El efecto del embarazo sobre la farmacocinética de la combinación se ha evaluado en un estudio publicado [Matok 2013]. El estudio realizado en mujeres en su primer trimestre de embarazo ($N = 50$) y mujeres no embarazadas ($N = 18$), no mostró diferencias en el aclaramiento aparente de doxilamina y piridoxal 5'-fosfato entre los dos grupos.

La farmacocinética de la doxilamina y la piridoxina también se evaluó en mujeres embarazadas tratadas con Diclectin en un estudio de fase III [Estudio DIC-301]. Se recolectaron muestras de plasma antes de la dosificación matutina y después de la administración repetida. Se evaluó la exposición a doxilamina, piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, piridoxal y vitamina B6 total. Las concentraciones plasmáticas medias fueron similares en los días de visita y en el mismo rango de concentración de exposición antes de la dosis observada en el estudio de dosis repetidas en mujeres no embarazadas [Estudio 70381].

El efecto de la gestación también se evaluó en especies preclínicas en las que primates gestantes recibieron diez (10) veces la dosis máxima diaria humana desde el día 22 hasta el 50 de gestación. La farmacocinética de la doxilamina no difirió significativamente durante el embarazo a pesar de los cambios importantes en el volumen de distribución, la unión a proteínas y la tasa de eliminación observados más adelante en el embarazo [Rowland 1989].

Insuficiencia renal y hepática:

No se ha informado de ningún efecto de insuficiencia renal o hepática sobre la absorción, distribución, metabolismo o excreción de doxilamina o piridoxina a los niveles de dosificación. Sin embargo, debido a que la doxilamina se metaboliza sustancialmente en el hígado y tanto el fármaco original como los metabolitos se excretan en la orina, los pacientes con enfermedad renal y / o hepática pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos debido a la acumulación de fármacos y metabolitos. La terapia con Bonjesta debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Vía administración: oral

Dosificación y grupo etario: Se solicita aprobación así:

Dosis Inicial: La dosis inicial recomendada es de un (1) tableta a la hora de acostarse.

Si los síntomas no se controlan adecuadamente el día 2 la dosis puede aumentarse a:
Una (1) tableta por la mañana y una (1) tableta a la hora de acostarse.

La dosis máxima recomendada es:

Dos (2) tabletas al día, una por la mañana y otra al acostarse.

No se tiene información de seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado 20211129349

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Justificar de forma detallada por qué los parámetros farmacocinéticos: AUC₀₋₂₄ C_{máx} y C_{min} no se ajustan al intervalo de confianza convencional (80-125%) evidenciado en las tablas: I, IV, VI, X y XII.
2. Allegar la validación de la metodología analítica completa, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema realizadas para los estudios códigos 150033 y 150336, dado que la validación allegada no incluye todos los parámetros establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (*límite menor de cuantificación (LLOQ), especificidad/selectividad, precisión (%CV), exactitud (% del valor nominal), efecto matriz (aplica para cuando se utilizan métodos espectrométricos de masas), contaminación por arrastre (carry-over) e integridad de la dilución*)
3. Allegar los certificados de análisis de los estándares evaluados en la validación de la metodología analítica, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento.
4. Aclarar de forma detallada porque diligencian la información de estudio *in vivo* realizado en 2015-09-10 en el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” código ASS-RSA-FM079, dado que se evidencia la versión 03 del estudio *in vivo* código 150033 realizado en 27-may-2016.
5. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.
6. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.

3.1.5.2 LOPINAVIR / RITONAVIR 40/10 mg

Expediente : 20215036
Radicado : 20211233324 / 20231021032
Fecha : 04/11/2021 / 01/02/2023
Interesado : MYLAN LABORATORIES LIMITED

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada sachet contiene 40 mg de lopinavir, 10 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: gránulos

Indicaciones:

Lopinavir/ritonavir 40/10 mg gránulos oral está indicado para el tratamiento de VIH- 1 en pacientes pediátricos con edades de 14 días de nacido en adelante.

Contraindicaciones:

Para combinación de Lopinavir/Ritonavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al lopinavir/Ritonavir, no debe ser coadministrado con fármacos que su depuración sea alta a través de la isoforma CYP3A y para las cuales las concentraciones plasmáticas elevadas este asociadas con eventos serios y/o eventos amenazantes de la vida, alfuzosina, HCL, ácido fusídico, astemizol, terfenadina, blonanserina, midazolam, triazolam, ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metiergonovina, cisaprida, hierba de San Juan, lovastatina, simvastatina, salmeterol, pimizida, sildenafil solo al ser usado para hipertensión arterial pulmonar.

Precauciones y Advertencias

En cuanto a las precauciones y advertencias que se ha relacionado al uso combinado de Lopinavir/Ritonavir y para componentes similares se han descrito las siguientes:

Riesgo de prolongación del QT y torsades de puntas en el electrocardiograma, más sin embargo no se logró establecer causalidad con KALETRA de estos eventos adversos postmercadeo.

Se debe evitar el uso en pacientes con síndrome congénito de prolongación del QT, aquellos con hipokalemia y medicamentos asociados que puedan prologar el QT. cómo se ha descrito dado que la combinación de lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450, podría aumentar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos aumentando y prolongando sus efectos terapéuticos y por lo tanto los efectos adversos.

El uso concomitante de lopinavir/ritonavir con fluticasona, u otro glucocorticoide que sea metabolizado por la isoenzima CYP3A4, no es recomendado a menos que el beneficio potencial del tratamiento sopesa el riesgo de efectos sistémicos del corticoesteroide, incluyendo el síndrome de Cushing y supresión adrenal; no obstante el uso concomitante de fluticasona con lopinavir/ ritonavir podría aumentar las concentraciones en plasma del propionato de fluticasona y reducir las concentraciones de cortisol en suero.

No se debe coadministrar con agentes antimicrobacterianos como es el ejemplo de rifampicina dado que se podría disminuir las concentraciones lopinavir y así reducir el efecto terapéutico.

Se debe evaluar si el beneficio es mayor que el riesgo con Bedaquilina ya que puede incrementar la exposición sistémica de Bedaquilina, de igual forma aumentando el riesgo de efectos adversos.

Se debe prescribir con especial cuidado en pacientes con disfunción eréctil tales como sildenafil, tadalafilo o vardenafil ya que podrían aumentar sus concentraciones causando eventos adversos

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

como erección prolongada e hipotensión. Así mismo el uso de sildenafil con lopinavir/ritonavir 40/10 mg en pacientes con hipertensión arterial pulmonar está contraindicado.

No se deben utilizar productos herbales en concomitancia al uso de lopinavir/ritonavir como la hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), ya que podría disminuir las concentraciones de lopinavir/ritonavir, disminuyendo el efecto terapéutico y podría generar resistencia al lopinavir.

Lopinavir / ritonavir está contraindicado en el uso concomitantes de los inhibidores de HMG-COA REDUCTASA (lovastatina, simvastatina, rosuvastatina) ya que son metabolizados por la isoforma CYP3A4 lo que podría causar reacciones adversas serias como miopatía, rabdomiólisis.

No obstante, se conoce que el etanol inhibe competitivamente el propilenglicol lo que genera aumento en las concentraciones de este, lo que expone al recién nacido prematuro a tener mayores concentraciones de propilenglicol generando eventos adversos. se debe vigilar a este grupo de pacientes por el aumento de osmolaridad sérica, creatinina, ya que se podría presentar hiperosmolaridad con o sin acidosis láctica, toxicidad renal, depresión del SNC (incluir estupor, coma, y apnea), convulsiones, hipotonía, arritmias cardíacas y cambios en ECG y la hemólisis.

En pacientes con hepatitis B o C, subyacente o elevaciones marcadas de las transaminasas antes del tratamiento con lopinavir/ritonavir, puede estar en riesgo incrementado de desarrollar elevaciones posteriores de las transaminasas, existen reportes postmercadeo de disfunción hepática, incluyendo algunas fatalidades, las cuales han ocurrido en pacientes con enfermedad avanzada por VIH que toman múltiples medicaciones concomitantes para tratar la hepatitis crónica o la cirrosis subyacente, no se ha establecido una relación causal con la terapia con el lopinavir/ritonavir, elevaciones de las transaminasas, con o sin elevación de los niveles de bilirrubina fueron reportados en pacientes con VIH-1 mono infectados y no infectados a los 7 días después del inicio de lopinavir/RITONAVIR en combinación con otros agentes antirretrovirales; en algunos casos la disfunción hepática fue grave, no obstante una relación causal definitiva con lopinavir/RITONAVIR NO HA SIDO ESTABLECIDA, debe considerarse un control incrementado de enzimas AST/ALT en estos pacientes, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con el lopinavir/ritonavir.

Se ha descrito resistencia cruzada en diferentes grados con los inhibidores de la proteasa; no obstante en los pacientes con hemofilia existen reportes de sangrado incrementado, incluyendo hematomas espontáneos en la piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa, en algunos pacientes se administró factor VIII, en más de la mitad de los pacientes el tratamiento se continuo o se reinició, hasta la fecha no se ha descrito una relación ente la acción del inhibidor de proteasa y los eventos adversos presentados.

En pacientes con diabetes mellitus e hiperglucemia, se reportó durante la vigilancia postmercadeo exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia, en pacientes con VIH que recibían terapia con un inhibidor de la proteasa, algunos pacientes necesitaron reinicio o ajuste de la dosis en insulina o agentes hipoglucémicos para el tratamiento de la diabetes mellitus; otros pacientes llegaron a presentar cetoacidosis diabética lo que conllevó a suspender la terapia con inhibidores de la proteasa, no obstante algunos pacientes a pesar de suspender la terapia con inhibidores de la proteasa continuaban con hiperglucemia, con lo que no se puede estimar la frecuencia de presentación con lopinavir/ritonavir en concomitancia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existen raros reportes de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que reciben medicaciones conocidas por prolongar el intervalo PR (TALES COMO VERAPAMILO O EL ATAZANAVIR). Deber ser utilizado con especial cuidado en pacientes con elevación de lípidos, por lo que se recomienda realizar en análisis químico de triglicéridos y colesterol antes de iniciar la terapia con lopinavir/ritonavir.

Deber ser utilizado con especial cuidado en pacientes con elevación de lípidos, por lo que se recomienda realizar en análisis químico de triglicéridos y colesterol antes de iniciar la terapia con lopinavir/ritonavir.

Hasta la fecha no se han realizado estudios de perfiles farmacocinéticos ni de seguridad para lopinavir/ritonavir en pacientes pediátricos menores de 6 meses en dosis una vez al día, se ha reportado con más de una dosis al día, no obstante, en pacientes con edades de 6 meses a 18 años el perfil de evento adverso fue similar comparado con los pacientes adultos. En cuanto a una sola dosis de lopinavir/ritonavir no debe ser utilizado en pacientes pediátricos que es lo que se ha reportado hasta la fecha en la literatura.

Reacciones adversas

Reacciones adversas en adultos

La seguridad de Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos, se ha investigado en unos 2.600 pacientes en ensayos clínicos de fase II-IV Fase II-IV, de los cuales unos 700 han recibido una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas o 4 comprimidos) una vez al día.

Junto con los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR), en algunos estudios Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos se utilizó en combinación con efavirenz o nevirapina. En los estudios clínicos, la incidencia de diarrea en los pacientes tratados con Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos o comprimidos fue mayor en los pacientes tratados una vez al día que en los pacientes tratados dos veces al día. Al menos la mitad de los pacientes que tomaron Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos cápsulas o comprimidos una vez al día declararon algún grado de diarrea. En el momento de la interrupción del tratamiento, el 4,2-6,3% de los pacientes que tomaban Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos una vez al día y entre el 1,8 y el 3,7% de los que tomaban Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos dos veces al día declararon tener diarrea.

Las reacciones adversas a Lopinavir/ritonavir 400/100 mg comprimidos notificadas con frecuencia fueron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. La diarrea, las náuseas y los vómitos pueden aparecer al principio del tratamiento, mientras que la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia pueden aparecer más tarde.

También se ha presentado en 0.1% de los pacientes

- Prolongación del intervalo QT y/o PR.
- Interacciones con medicamentos
- Pancreatitis
- Hepatotoxicidad Reacciones adversas en niños

Lopinavir/ ritonavir en solución oral dosificada hasta 300/75 mg por m² se ha estudiado en 100 pacientes pediátricos de 6 meses a 12 años de edad. El perfil de reacciones adversas observado durante el estudio 940 fue similar al de los pacientes adultos.

La disgeusia (22%), los vómitos (21%) y la diarrea (12%) fueron las reacciones adversas más comunes de cualquier gravedad notificadas en los pacientes pediátricos tratados con la terapia combinada durante un máximo de 48 semanas en el estudio 940. Un total de 8 pacientes experimentaron reacciones adversas de intensidad moderada a grave.

Las reacciones adversas que cumplen estos criterios y que se notificaron en los 8 sujetos incluyen hipersensibilidad (caracterizada por fiebre, erupción cutánea e ictericia), pirexia, infección vírica, estreñimiento hepatomegalia, pancreatitis, vómitos, aumento de la alanina aminotransferasa, piel seca, erupción cutánea y disgeusia. El sarpullido fue el único acontecimiento de los enumerados que ocurrió en 2 o más sujetos (N = 3).

Interacciones

Lopinavir /ritonavir es un inhibidor del CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de agentes que se metabolizan principalmente por el CYP3A. Los agentes que se metabolizan ampliamente por el CYP3A y que tienen un elevado metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles de sufrir grandes aumentos del AUC (> 3 veces) cuando se administra conjuntamente con Lopinavir/ritonavir. Por lo tanto, la coadministración de Lopinavir/ritonavir con fármacos altamente dependientes del CYP3A para su eliminación y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a acontecimientos graves y/o potencialmente mortales está contraindicada.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, ya que el aclaramiento renal de lopinavir es despreciable, no se espera una disminución del aclaramiento total corporal en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se observó un aumento discreto en las concentraciones totales de lopinavir de aproximadamente un 30%, que no se espera que sea clínicamente relevante

Embarazo y posparto

Se evidencia una disminución en el C_{max} en el segundo y tercer trimestre, manteniendo el estado estacionario.

En posparto tiene una farmacocinética lineal.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La OMS (organización mundial de la salud), recomiendan uso de formulación de gránulos de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg en bebés menores de 3 meses o > 3.5 kg, se pueden utilizar dos veces al día en lactantes > 3.5 kg y niños hasta 24.9 kg, así como se describe en la siguiente tabla. (8)

Los gránulos deben espolvorearse/mezclarse con alimentos blandos como pure de manzana o papilla (con una cucharadita por cada sobre); o mezclarse con líquido (agua potable) antes de su administración.

Medicamento	Concentración	Cantidad de sachet por peso administración cada 12 horas				
		3-5.9 KG	6-9.9 KG	10-13.9 KG	14-19.9 KG	20-24.9 KG
Lopinavir/Ritonavir Gránulos	40 mg/10 mg	Mañana : 2 sobres Tarde : 2 sobres	Mañana : 3 sobres Tarde : 3 sobres	Mañana: 4 sobres Tarde: 4 sobres	Mañana : 5 sobres Tarde: 5 sobres	Mañana 6 sobres tarde: 6 sobres

En población pediátrica con peso de 25 a 34.9 kg se recomienda la siguiente dosis de administración correspondiente para el siguiente peso 25-29.9 kg se recomienda administrar 7 sobres en la mañana y 7 en la tarde; para peso entre 30-34.9 kg se recomienda administrar 8 sobres en la mañana y 8 en la tarde. No obstante, para esta población con estos pesos se recomienda el uso de jarabe, más sin embargo la presentación de gránulos de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg podría ser una alternativa de uso en este grupo de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Justificar el diseño del estudio de bioequivalencia. Así mismo justificar el producto comparador usado en el estudio de bioequivalencia (Lopinavir / Ritonavir 80 mg /20 mg solución oral), en relación con el producto de prueba (Lopinavir / Ritonavir 40 mg /10 mg gránulos en sachet).
2. Allegar el reporte / informe clínico del estudio de bioequivalencia.
3. Allegar el reporte estadístico del estudio de bioequivalencia.
4. Allegar la estabilidad a largo plazo desde el tiempo que fueron obtenidas las muestras de los voluntarios (mayo 2017) hasta el análisis analítico de las mismas (septiembre 2017), es decir, 4 meses.

5. Allegar los datos del periodo 1 de los sujetos que abandonaron en el periodo 2 (sujetos 2,23,45 y 50). Recuerde que todos los datos y los resultados individuales se deben presentar, incluyendo la información sobre los sujetos que abandonaron. Los abandonos y/o las retiradas de sujetos deben ser reportados. Todos los eventos adversos ocurridos durante el estudio se comunicarán, junto con la clasificación de los acontecimientos, realizada por el médico. Además, se debe reportar cualquier tratamiento dado para hacer frente a eventos adversos (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, modificada por la Resolución 662 de 2022).
6. Aclarar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio *in vivo* e indicar cuál es el tamaño de lote industrial, toda vez que en el formato de presentación se indican 360 unidades y en el certificado de análisis se indican 45.000. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda. Numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
7. Allegar la gráfica de concentración sanguínea vs tiempo en escala lineal/lineal y escala log/lineal consolidada de todos los sujetos. Sólo se allegan las gráficas individuales.
8. Allegar la carta de aprobación del consentimiento informado por parte de un comité de ética certificado. En la carta de aprobación del protocolo no se evidencia la aprobación del consentimiento informado.
9. Considerando que el estudio fue realizado en 2017, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación del medicamento con el cual realizó el estudio de bioequivalencia que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 PARKEN® 25/100 mg TABLETAS

Expediente : 48898
Radicado : 20181083070 / 20201022501
Fecha : 06/02/2020
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Parken® 25/100 mg (Carbidopa/Levodopa 25 mg/100 mg) tabletas con la fórmula cuali-cuantitativa bajo radicado No. 20181083070 (Alcance 20201022501), fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., con domicilio en Bogotá, Colombia, frente el producto de referencia Sinemet® 25/100 mg tabletas (Carbidopa/Levodopa 25 mg/100 mg) fabricado por Mylan Pharmaceuticals INC, Estados Unidos.

3.1.7.2 FEMTAX® TAMOXIFENO 20 MG

Expediente : 20103375
Radicado : 20181220677 / 20201191746
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S
Fabricante : Atlas Pharm S.A. Produções Farmacêuticas, S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 30.34 mg de Tamoxifeno Citrato equivalente a 20 mg de tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención del registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el acta No. 23 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos presentados para la adición del fabricante Atlas Pharm S.A. Produções Farmacêuticas, S.A. Berrechid, Quartier Industriel, Route principale número 7, Rue C; 26100 Casablanca Marruecos, para el producto Tamoxifeno 20 mg tabletas frente al anterior fabricante, West Pharma.

Por cuanto:

1. Para los perfiles allegados, no presentó el cálculo de f_2 , por lo cual no da cumplimiento al numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. *“Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos”.*
2. No se evidencia en la respuesta al Auto los datos comparativos de los últimos tres lotes del sitio anterior (numeral 10.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
3. No allega una justificación respecto al desarrollo de los perfiles de disolución del producto test con lotes diferentes al biolote aprobado.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4. No allega soportes instrumentales del método de cuantificación de los perfiles de disolución comparativos (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
5. No allega soportes instrumentales de la validación para la cuantificación de los perfiles de disolución (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
6. No allega certificado de análisis de lotes (51702 fabricado por West Pharma y 70878 fabricado por Atlas Pharm) utilizados en los perfiles de disolución comparativos.

3.1.7.3 RIVAROXVITAE 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20206539
Radicado : 20211138370
Fecha : 15/07/2021
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S.
Fabricante : RONTIS HELLAS MEDICAL AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS, S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de rivaroxabán.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Presentar estudio de bioequivalencia para el producto: Rivaroxvitae 10 mg tabletas recubiertas por fabricante, solo allega un estudio, pero se evidencia que el producto tiene dos fabricantes Rontis Hella con domicilio en Grecia y PharOs MT con domicilio en Malta.
2. Allegar el Formato de solicitud código ASS-RSA-FM079 diligenciando todos los ítems entre ellos los responsables de las etapas.
3. Allegar la auditoría o monitorización que realizó el patrocinador durante el desarrollo del estudio (numeral 6.1.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los soportes cromatográficos de la validación de la técnica analítica, los cuales deben evidenciar todas las pruebas realizadas (20% de total obtenido) tenga en cuenta que deben ser presentados con la información legible y completa que permita trazabilidad. Allegar datos primarios (pesos y áreas obtenidas de las muestras), soportes cromatográficos (legibles) y procedimiento del cálculo de la prueba de precisión intermedia y exactitud.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

5. De acuerdo a la información allegada, los perfiles de disolución presentados (folios 4914 a 4966) no son viables aceptarlos por cuanto no dan cumplimiento con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.3.
6. Tener en cuenta que es viable presentar bioexención por proporcionalidad de dosis entre los productos Rivaroxvitae 10 mg tabletas recubiertas frente al producto Rivaroxvitae 15 mg tabletas recubiertas. Sin embargo, este último debe tener aprobado el estudio de bioequivalencia.

**3.1.7.4 RIVAROXABAN 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS
RIVAROXABAN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20194455
Radicado : 20201242615
Fecha : 16/12/2020
Interesado : BIOSPIFAR S.A.
Fabricante : LABORMED-PHARMA S. BD

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 15 mg de rivaroxaban
- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de rivaroxaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar el estudio *in vivo* en condiciones de ayuno, dado que solo allegan estudio *in vivo* en condiciones de alimentación para la concentración de 20 mg.
2. Indicar si está contemplada la administración por sonda nasogástrica o de gastrostomía de los productos rivaroxabán tabletas recubiertas de 15 mg y 20 mg fabricado por Labormed-pharma. En caso de ser afirmativo, allegar los estudios *in vitro* adicionales según el *Draft Guidance on rivaroxaban de la FDA*.
3. Allegar declaración firmada en la cual se certifique que el producto para el cual está presentando el estudio *in vivo* corresponde exactamente a la del producto objeto de la solicitud de registro presentada en esta radicación y que no se han producido cambios como, por ejemplo: en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco (Numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar el protocolo aprobado por parte del comité de ética previo a la iniciación del mismo. Adicionalmente, allegar la desviación del protocolo frente al estudio.
5. Allegar formato de Consentimiento informado de los voluntarios en el estudio (estudio *in vivo* en condiciones de alimento código NCS-604-18-CS)

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6. Allegar hoja de vida de los investigadores y de los responsables de cada etapa del estudio *in vivo* código NCS-604-18-CS
7. Allegar Carta de acogimiento a la normatividad legal vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki y compromiso del desarrollo de la investigación, firmada por los investigadores
8. Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016)
9. Indicar de forma detallada los criterios de inclusión y exclusión de los voluntarios en el estudio, dado que no se especifica esta información (Datos antropométricos (Edad/talla/peso).
10. Indicar en el diseño del estudio, cuál fue el tamaño muestral usado, cómo fue calculado el método de asignación al tratamiento (aleatorización), método de enmascaramiento y periodo de lavado, esta información no se especifica en el estudio.
11. Allegar los certificados de análisis del producto test y producto de referencia evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
12. Allegar Certificado de análisis de los estándares utilizados en la validación de la metodología bioanalítica Rivaroxabán: LOTE: Rivaroxabán VL/S-RR-037/c y Rivaroxabán D4 LOTE: VL/D-368/a
13. Allegar los Perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación para el estudio *in vivo*.
14. Determinación poder estadístico: Allegar cálculo para determinar el poder estadístico de los parámetros Cmax, AUC0-t .
15. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.
16. Allegar diligenciado el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” código ASS-RSA-FM079. Tener en cuenta allegar el formulario independiente por estudio *In vivo*.

En cuanto al estudio in vitro se solicita aclaración detallada de la presentación del estudio, cuáles son las concentraciones a las que aplica su solicitud. tener en cuenta los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016:

17. Tenga en cuenta que, para aplicar a la bioexención por proporcionalidad de dosis, deberá dar cumplimiento a lo establecido en el numeral 10.3 de la Resolución 1124 de 2016. En caso de no cumplir con el criterio de proporcionalidad de dosis, deberá allegar el estudio *in vivo* para la concentración menor.
18. Para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis debe allegar la comparación de composición y procedimientos de producción entre el biolote y las concentraciones a las que van a someter a estudio.
19. Considerando que los perfiles de disolución presentados fueron realizados usando medios con tensoactivo, se solicita al interesado allegar los perfiles de disolución en ausencia de dicho tensoactivo, comparando el biolote vs concentraciones menores en

las condiciones establecidas en la Resolución 1124 de 2016 (pH de los tampones, medio de control de calidad, rpm, etc).

20. Allegar la validación de la metodología analítica (todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad, conforme la resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
21. Allegar Informe del estudio *in vitro* incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados) procedimiento del cálculo de concentración y datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo. Recuerde que los perfiles de disolución deben realizarse en los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la Resolución 1124 de 2016 y allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos en los pH:1,2-4,5-6,8.
22. Allegar el cálculo estadístico de la determinación del factor de similaridad.
23. Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.

3.1.7.5 RIVAROX® 20 mg

Expediente : 20208439
Radicado : 20211159952
Fecha : 11/08/2021
Interesado : PROCAPS S.A.
Fabricante : MICRO LABS LIMITED

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 20 mg de rivaroxabán.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar de forma detallada si la presente solicitud aplica para otras concentraciones, toda vez que presentan estudios *in vivo* para la concentración de rivaroxabán de 20 mg y 10 mg, como estudios *in vitro* para la concentración de rivaroxabán de 15 mg.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios *in vivo* (Rivaroxabán de 20 mg y Rivaroxabán de 10 mg):

2. Indicar si está contemplada la administración por sonda nasogástrica o de gastrostomía del producto rivaroxabán tableta recubierta 20 mg fabricado por Micro Labs Limited. En caso de ser afirmativo, allegar los estudios *in vitro* adicionales según el *Draft Guidance on rivaroxaban de la FDA*.
3. Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizaron los estudios para el producto test rivaroxabán de 20 mg RIV-MIC-T0715/1140 y rivaroxabán de 10 mg RIV-MIC-T0116/1204, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Indicar tamaño y número del lote industrial sobre el cual se realizaron los estudios para el producto test rivaroxabán de 20 mg RIV-MIC-T0715/1140 y rivaroxabán de 10 mg RIV-MIC-T0116/1204, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
5. Justificar el por qué no participaron mujeres para el estudio *in vivo* ya que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
6. Allegar certificados de análisis del producto test lote: RVAG002 y producto de referencia lote: BXGN1D1 del estudio *in vivo* (rivaroxabán de 10 mg) código: RIV-MIC-T0116/1204 incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
7. Allegar potencia estadística de los dos estudios *in vivo* rivaroxabán de 20 mg RIV-MIC-T0715/1140 y 10 mg RIV-MIC-T0116/1204.
8. Allegar los cromatogramas 20% del total de la validación de la metodología bioanalítica (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc.) realizada código RIV-1115-ORG.
9. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización de los estudios *in vivo* (rivaroxabán de 20 mg RIV-MIC-T0715/1140 y rivaroxabán de 10 mg RIV-MIC-T0116/1204).
10. Allegar diligenciado el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” código ASS-RSA-FM079 para el estudio *in vivo* rivaroxabán de 10 mg código RIV-MIC-T0116/1204, toda vez que únicamente diligenciaron la información del estudio *in vivo* código RIV-MIC-T0715/1140.

Estudio *in vitro*:

11. Considerando que los perfiles de disolución presentados fueron realizados usando medios con tensoactivo, se solicita al interesado allegar los perfiles de disolución en ausencia de dicho tensoactivo, comparando el biolote vs concentraciones menores en las condiciones establecidas en la Resolución 1124 de 2016 (pH de los tampones, medio de control de calidad, rpm, etc.)

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

12. Tenga en cuenta que, para aplicar a bioexención por proporcionalidad de dosis entre el biolote y las concentraciones a las que van a someter a estudio, deberá dar cumplimiento a lo establecido en el numeral 10.3 de la Resolución 1124 de 2016.
13. Recuerde adicionalmente que deberá allegar la validación de la metodología analítica (con todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
14. Allegar Informe del estudio *in vitro* incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados) procedimiento del cálculo de concentración y datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo. Recuerde que los perfiles de disolución deben realizarse en los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, conforme la Resolución 1124 de 2016 y allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos en los pH:1,2-4,5-6,8.
15. Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
16. Allegar diligenciado el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” código ASS-RSA-FM079 para el estudio *in vitro* presentado (rivaroxabán de 15 mg).

3.1.7.6 CARDIOSOL® 30 mg

Expediente : 19938609
Radicado : 20191173389 / 20211166591
Fecha : 20/08//2021
Interesado : PROCAPS S.A. / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS
DE SÍNTESIS QUÍMICA IMPORTADOS
Fabricante : LABORATORIOS ELEA PHOENIX S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación controlada por sistema osmótico de liberación contiene 30 mg de nifedipina

Forma farmacéutica: tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita conceptuar sobre los estudios de Bioequivalencia para el producto CARDIOSOL® 30 mg Tableta recubierta teniendo en cuenta la información allegada mediante alcance al radicado inicial con número 20211166591.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Justificar de forma detallada porque no realizan el estudio *in vivo* con la dosis más alta del producto, de acuerdo con el numeral 7.4.1 de la Resolución 1124 de 2016, toda vez que el estudio fue realizado con la dosis de 30 mg.
2. Aclarar porqué la fórmula cuali-cuantitativa allegada en el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” código ASS-RSA-FM079, se observa en su composición diferencias frente a la fórmula cuali-cuantitativa aprobada.
3. Indicar potencia estadística del estudio realizado.
4. Allegar CPP, certificado de producto farmacéutico vigente expedido por el país de argentina, dado que el allegado se encuentra vencido.
5. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.

3.1.7.7 OXICODONA CLORHIDRATO 10 MG TABLETAS DE LIBERACION CONTROLADA

Expediente : 19993266
Radicado : 20181149345 / 20211195597
Fecha : 24/09/2021
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Farmatech S.A

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Oxycodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008319 emitido mediante Acta No. 31 de 2018 numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos al Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto Oxycodona Clorhidrato 10 mg tableta de liberación controlada fabricado por Farmatech S.A. debido a que en el radicado de respuesta a auto 2021008319 de 30 de junio de 2021, el titular presento como respuesta que serían allegados los estudios farmacocinéticos del producto en junio 2022, pero una vez revisado el expediente 19993266 no se evidencia ninguna radicación posterior con la información de estudio de bioequivalencia.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20181149405 Oxycodona 40 mg.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia *in vivo* ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.8 OXICODONA CLORHIDRATO 40 MG TABLETAS DE LIBERACION CONTROLADA

Expediente : 19993083
Radicado : 20181149405 / 20211199505
Fecha : 30/09/2021
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Farmatech S.A

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene 40mg de Oxycodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación controlada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008324 emitido mediante Acta No. 31 de 2018 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos al Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Oxycodona Clorhidrato 40 mg tableta de liberación controlada fabricado por Farmatech S.A. debido a que en el radicado de respuesta a auto 20211199505 del 30-09-2021, el titular presentó como respuesta que serían allegados los estudios farmacocinéticos del producto en junio 2022, pero una vez revisado el expediente 19993083 no se evidencia ninguna radicación posterior con la información de estudio de bioequivalencia.

3.1.7.9 OXICODONA CLORHIDRATO 20 MG TABLETAS DE LIBERACION CONTROLADA

Expediente : 19992939
Radicado : 20181149387 / 20211199590
Fecha : 30/09/2021
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A.
Fabricante : Farmatech S.A

Composición:

Cada tableta de liberación controlada contiene 20 mg de Oxycodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación controlada

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008322 emitido mediante Acta No. 31 de 2018 numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos al Acta No. 31 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.9., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto Oxicodona Clorhidrato 20 mg tableta de liberación controlada, fabricado por Farmatech S.A. debido a que en el radicado de respuesta a Auto 2021008322 de 30 de junio de 2021, el titular presentó como respuesta que serían allegados los estudios farmacocinéticos del producto a más tardar en junio 2022, pero una vez revisado el expediente 19992939 no se evidencia ninguna radicación posterior con la información de estudio de bioequivalencia.

Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del radicado: 20181149405 Oxicodona 40 mg.

Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia *in vivo* ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

**3.1.7.10 CIMERIS 0,5 MG
CIMERIS 1 MG
CIMERIS 5 MG**

Expediente : 20158884
Radicado : 20191031801 / 20211120123 / 20211285756
No. Intención : 2019001905
Fecha : 17/12/2021
Interesado : SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante : INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:

- Cada Cápsula dura contiene 0,5 mg de Tacrolimus
- Cada Cápsula dura contiene 1 mg de Tacrolimus
- Cada Cápsula dura contiene 5 mg de Tacrolimus

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta 27 de 2019 numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante acta No. 27 de 2019 SEM, numeral 3.1.7.12., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Cimeris (tacrolimus 5 mg) cápsula fabricado por Intas Pharmaceuticals Ltd, Matoda 382210, Dist. Ahmedabad, India, frente al producto de referencia Prograf® fabricado por Janssen-Cilag Australia.

Adicionalmente, esta Sala recomienda negar el estudio *in vitro* presentado para bioexención de las concentraciones de 0,5 mg y 1 mg frente al biolote de 5 mg fabricados por Intas Pharmaceuticals Ltd, India, toda vez que se evidencian resultados del factor de similitud por debajo del criterio de aceptación $f_2=50$, lo anterior no da cumplimiento al numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. *“Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido”*. Adicionalmente no incluyen los parámetros de: Linealidad, estabilidad de la solución muestra, solución estandar y efecto del filtro en la validación de la metodología analítica.

3.1.7.11 TRAYENTA® DUO 2.5 MG/850MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20044943
Radicado : 20201156405 / 20211230769
Fecha : 02/11/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A
Fabricante : BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A de C.V

Composición:

Cada tableta recubierta anaranjada contiene: linagliptina 2.5 mg; metformina clorhidrato 850 mg.

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079 con la información correspondiente tanto como para el producto test, como para el producto de referencia, especificada para cada principio activo, ya que en varios ítems presentó información de la asociación linagliptina + metformina.
2. Aclarar los resultados de la disolución presentados para linagliptina y metformina clorhidrato, por cuanto no evidencian lo que expresan *“Que los resultados de disolución fueron mayores a 85 % a 15 minutos lo que indicaría la similitud entre los lotes fabricados en el sitio aprobado versus los lotes fabricados en el sitio propuesto para ser aprobado”*. Pero, los resultados presentados en las tablas 14 y 15 no

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evidencian el cumplimiento para linagliptina, el resultado promedio fue 75,1% para el lote 901672 de Boehringer Alemania vs 88,7% del lote 955422 de Boehringer Promeco. El mismo comportamiento se evidencia entre los resultados para metformina clorhidrato de las tablas 16 vs 17, tener en cuenta que este comportamiento se evidencia en los resultados presentados para los dos principios activos en la mayoría de las tablas allegadas.

3. Cabe precisar que el resultado es el promedio obtenido con las 12 unidades de cada producto y que todas las unidades deben haber alcanzado el 85%). Dicho lo anterior, se evidencia que no presenta el mismo comportamiento el producto Trayenta Duo 2,5 mg / 850 mg tableta fabricado por Boehringer Alemania versus Boehringer Promeco México.
4. No allegan soportes analíticos de las muestras analizadas, los cuales deben contener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, analista, etc.

3.1.7.12 TRAYENTA ® DUO 2.5 MG/1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20044944
Radicado : 20201156416 / 20211273113
Fecha : 07/12/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A
Fabricante : BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A de C.V

Composición:

Cada tableta recubierta rosada contiene: linagliptina 2.5 mg; metformina clorhidrato 1000 mg.

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia código ASS-RSA-FM079 con la información correspondiente tanto como para el producto test, como para el producto de referencia, especificada para cada principio activo, ya que en varios ítems presentó información de la asociación linagliptina + metformina.
2. Aclarar los resultados de la disolución presentados para linagliptina y metformina Clorhidrato, por cuanto no evidencian lo que expresan *“Que los resultados de disolución fueron mayores a 85 % a 15 minutos lo que indicaría la similitud entre los lotes fabricados en el sitio aprobado versus los lotes fabricados en el sitio propuesto para ser aprobado”*. Pero los resultados presentados en las tablas 26 y 27 no evidencian el cumplimiento para linagliptina el resultado promedio fue 81,5% para el

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lote 808647 de Boehringer Alemania vs 83.9% del lote 859794 de Boehringer Promeco. El mismo comportamiento se evidencia entre los resultados para metformina Clorhidrato de las tablas 68 vs 69, tener en cuenta que este comportamiento se evidencia en los resultados presentados para los dos principios activos en la mayoría de tablas allegadas.

3. Cabe precisar que el resultado es el promedio obtenido con las 12 unidades de cada producto y que todas las unidades deben haber alcanzado el 85%). Dicho lo anterior se evidencia que no presenta el mismo comportamiento el producto Trayenta Duo 2,5 mg / 1000 mg tableta fabricado por Boehringer Alemania versus Boehringer Promeco México.
4. No allegan soportes analíticos de las muestras analizadas, los cuales deben contener información que permita trazabilidad como es nombre de la muestra, fecha de análisis, analista, etc
5. Presenta información de la prueba de solubilidad, pero no evidencia que haya sido realizada como lo establece la resolución 1124 de 2016 numeral 10.1 con la dosis más alta de la formulación farmacéutica, en 250 mL o menos de medio acuoso, en el rango de 1.2 a 6.8.

**3.1.7.13 APIXABAN TABLETAS 5 MG
APIXABAN TABLETAS 2,5 MG**

Expediente : 20214737
Radicado : 20211230184
Fecha : 02/11/2021
Interesado : SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL S.A.S S.P.I S.A.S
Fabricante : INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:

- Cada tableta contiene 5 mg de apixaban
- Cada tableta contiene 2,5 mg de apixaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Estudio *in vivo* Apixaban 5 mg:

1. Allegar enmienda de estabilidad a largo plazo, la cual debe ser mayor a 3 meses teniendo en cuenta el tiempo de almacenamiento de las muestras durante el estudio.
2. Justificar porque no se encuentran datos del tiempo 72 horas para los perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación de los sujetos:1001-1003, 1006, 1010, 1011, 1014,1018, 1022-1024, 1026,1027,1029 y1032.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*.
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo*, el cual debe haber estado certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa estadística. Lo allegado corresponde a inspecciones ejecutadas posterior a la realización del estudio y la agencia NPRA Malaysia no es válida de acuerdo a la resolución antes mencionada.
5. Allegar el estudio comparativo *in vitro* con sonda nasogástrica teniendo en cuenta lo establecido en guías internacionales.

Bioexención por proporcionalidad de dosis Apixaban 2.5 mg:

6. Allegar informe de la validación a pH 1,2; pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 en buffer fosfato, ya que sólo se presenta para el medio pH 6,8 en buffer fosfato de control de calidad.
7. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) del informe de validación a pH 1,2; pH 4,5 en Buffer Acetato y pH 6,8 de Apixaban.
8. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución.
9. Recordar que la validación debe haber sido realizada previo a la realización de los perfiles de disolución.

3.1.7.14 TIROXIN® 62

Expediente : 20008603
Radicado : 20201238234 / 20221215889
Fecha : 19/09/2022
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene levotiroxina sódica 62 mcg

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014438 emitido mediante Acta No. 15 de 2021 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 62 mcg del producto Tiroxin®, por cuanto no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el acta 15 de 2021 numeral 3.1.7.2.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lo anterior, por cuanto no se allegó la validación de la metodología analítica de los perfiles de disolución a cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8). Se aclara que el ensayo de disolución no solo contempla someter el producto a agitación en un equipo con condiciones de pH establecidas, sino cuantificar el principio activo disuelto bajo un método analítico correctamente validado. Esto se puede evidenciar en las monografías de la USP que lo exigen.

3.1.7.15 BOSUNGIO 100 MG

Expediente : 20192528
Radicado : 20201213575 / 20211301303 / 20221155073 / 20231019145
Fecha : 02/06/2022
Interesado : MSN Labs americas S.A.S
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Bosutinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001050 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios Bioequivalencia (ayuno y con comidas) de Bosutinib 100 mg tableta recubierta fabricado por MSD Laboratories Private Limited, India frente a Bosulif (Bosutinib 100 mg tableta recubierta) de Pfizer.

3.1.7.16 BOSUNGIO 500 MG

Expediente : 20193417
Radicado : 20201224970 / 20221104727 / 20221153953 / 20231019051
Fecha : 03/06/2022
Interesado : MSN Labs americas S.A.S
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Bosutinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022001052 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM numeral

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.4, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 10 de 2021, numeral 3.1.7.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis de Bosutinib 500 mg tabletas fabricado por MSD Laboratories Private Limited, India frente al bilote Bosutinib 100 mg tabletas fabricado por MSD Laboratories Private Limited, India

3.1.7.17 SORAFENIB 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20196786
Radicado : 20201258771 / 20221179855
Fecha : 11/08/2022
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : REMEDICA LTD.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 274 mg de Sorafenib Tosilato equivalente a 200 mg de Sorafenib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003956 emitido mediante Acta 21 de 2021 SEM numeral 3.1.7.5, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la información allegada como respuesta a los requerimientos del Acta 21 de 2021 numeral 3.1.7.5., la Sala Especializada de Medicamentos recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* por cuanto :

1. **Allega una validación de la metodología analítica general, sin evidenciar ningún vínculo con el producto test presentado con principio activo Sorafenib.**
2. **No allega información de preparación de muestras, ni condiciones empleadas de análisis, ni resultados de cada una de las pruebas realizadas en la validación con el número de datos solicitados y desviaciones.**
3. **No se evidencia prueba de precisión intermedia, exactitud intra-ensayo e inter-ensayo, se deben realizar en día diferente (*Incurred Sample Reanalysis ISR*). ISR debe realizarse para cada ensayo de bioequivalencia Resolución 1124 de 2016 numeral 7.**

3.1.7.18 TIROXIN 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20009747
Radicado : 20201205759 / 20221211963
Fecha : 14/09/2022
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022004563 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEM numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 25 mcg del producto Tiroxin®, por cuanto no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el acta 08 de 2021 numeral 3.1.7.6.

Por cuanto:

1. No allegó la validación completa de la metodología analítica de los perfiles de disolución a cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8), ni los soportes cromatográficos. Los parámetros adicionales allegados en la respuesta al Auto no completan la validación.
2. Los parámetros adicionales allegados fueron realizados en julio 2022 con una solución madre preparada en 2018 pero no se evidencia que se haya realizado la estabilidad a 4 años.
3. El análisis de las muestras no se llevó a cabo después de la validación del método analítico.

Se aclara que el ensayo de disolución no sólo contempla someter el producto a agitación en un equipo con condiciones de pH establecidas, sino cuantificar el principio activo disuelto bajo un método analítico correctamente validado. Esto se puede evidenciar en las monografías de la USP que lo exigen.

3.1.7.19 TIROXIN® 125 TABLETAS

Expediente : 19943015
Radicado : 20201200425 / 20221212468
Fecha : 15/09/2022
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina sódica.

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022004653 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEM numeral 3.1.7.5 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 125 mcg del producto Tiroxin®, por cuanto no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido en el acta 08 de 2021 numeral 3.1.7.5.

Por cuanto:

1. No allegó la validación completa de la metodología analítica de los perfiles de disolución a cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8), ni los soportes cromatográficos. Los parámetros adicionales allegados en la respuesta al Auto no completan la validación.
2. Los parámetros adicionales allegados fueron realizados en julio 2022 con una solución madre preparada en 2018 pero no se evidencia que se haya realizado la estabilidad a 4 años.
3. El análisis de las muestras no se llevó a cabo después de la validación del método analítico.

Se aclara que el ensayo de disolución no solo contempla someter el producto a agitación en un equipo con condiciones de pH establecidas, sino cuantificar el principio activo disuelto bajo un método analítico correctamente validado. Esto se puede evidenciar en las monografías de la USP que lo exigen.

**3.1.7.20 GLIMET XR 1000 mg tabletas de liberación prolongada
GLIMET XR 750 mg tabletas de liberación prolongada
GLIMET XR 500 mg tabletas de liberación prolongada**

Expediente : 20194093
Radicado : 20201237248
Fecha : 10/12/2020
Interesado : ALKEM LABORATORIES LIMITED
Fabricante : MEDREICH LIMITED

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg metformina clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 750 mg metformina clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 500 mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Aclarar la solicitud, si corresponde solo a metformina liberación prolongada 1000 mg o también para las concentraciones de metformina liberación prolongada 750 mg y 500 mg. Lo anterior, teniendo en cuenta que no se allegan los estudios en ayuno para dichas concentraciones (metformina liberación prolongada 750 mg y 500 mg) y los perfiles allegados no dan cumplimiento a lo establecido para bioexención por proporcionalidad de dosis.

Estudios *in vivo*: 3170/13; 3171/13; 3172/13; 3515-14 y 4240/16

2. Allegar los CVL o CPP de los productos metformina liberación prolongada 1000 mg, 750 mg y 500 mg.
3. Allegar las pólizas de aseguramiento de los participantes, de cada uno de los estudios, toda vez que no se encontraron en los folios referenciados en los respectivos formatos de presentación.
4. El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que los productos de prueba (metformina liberación prolongada 1000 mg, 750 mg y 500 mg) son idénticos a los productos farmacéuticos que presentan para sus registros (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
5. Aclarar la fecha de expiración/vencimiento del producto Metformina liberación prolongada 1000 mg Lote EB13062A, toda vez que en el certificado allegado (folio 236) se evidencia que la fecha de expiración es de abril/2014, cuando el estudio código 3170/13 inició en mayo 2014, lo cual indicaría que el producto estaba vencido.
6. Allegar el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” diligenciado de manera independiente para todas las concentraciones (3170/13; 3171/13; 3172/13; 3515-14 y 4240/16)
7. Para el estudio 4240/16: Allegar las gráficas de los perfiles de concentración-tiempo individuales de los sujetos que participaron en el estudio, tanto lineales como semilogarítmicos, para cada formulación, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

Estudios *in vitro*:

8. Aclarar los perfiles allegados, si es para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis o a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico. Lo anterior teniendo en cuenta que por ser de liberación prolongada no pueden aplicar a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico.
9. Aclarar cómo se realizó el cálculo de f_2 , teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
10. Aclarar y justificar por qué se tomaron solo 3 puntos de tiempo, teniendo en cuenta que el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 establece que:

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para productos de liberación extendida los puntos de tiempo deben establecerse para cubrir toda la duración de la liberación esperada, por ejemplo, además de los anteriores puntos de tiempo: se debe recoger muestras a 1, 2, 3, 5 y 8 horas para productos de liberación de 12 horas y los intervalos de prueba adicionales serían necesarios en caso de mayor duración de la liberación.

11. Indicar el centro donde se desarrollaron los perfiles de disolución, asimismo allegar certificación de dicho centro de acuerdo con el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
12. Allegar la información correspondiente a las condiciones, aparatos y metodología utilizada en la realización de los perfiles de disolución presentados, incluyendo el volumen de muestreo, temperatura, metodología analítica empleada en la cuantificación.
13. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución requeridos y para las validaciones analíticas en medio de pH 1,2; 4,5, 6,8 (sin surfactantes) y medio de control de calidad.

**3.1.7.21 TRIDETOC (OCTREOTIDA 20 MG)
TRIDETOC (OCTREOTIDA 30 MG)**

Expediente : 20192710
Radicado : 20201259131
Intensión : 2020007912
Fecha : 31/12/2020
Interesado : PHARMATHEN S.A.
Fabricante : PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A.

Composición:

- Cada vial contiene acetato de octreotida equivalente a octreotida base 20 mg
- Cada vial contiene acetato de octreotida equivalente a octreotida base 30 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a suspensión inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Estudio *in vivo* (30 mg):

1. **Aclarar la forma farmacéutica del producto, ya que se evidencia que no se encuentra en normas farmacológicas la forma farmacéutica *suspensión inyectable de liberación prolongada*. En caso de que su forma farmacéutica no se encuentre en normas**

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

farmacológicas, debe surtir el proceso correspondiente de acuerdo con el Decreto 2106 de 2019.

2. Aclarar y justificar por qué los parámetros estabilidad del analito en condiciones de congelación y descongelación y estabilidad a largo plazo de la solución stock de la validación bioanalítica falló el primer ensayo y luego los ensayos posteriores pasaron.
3. Allegar los cromatogramas (20% del total) de la validación bioanalítica. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, entre otros.
4. Allegar Procedimiento Operativo Estándar para el almacenamiento y transporte de las muestras, teniendo en cuenta que la parte clínica del estudio se realizó en el centro Triumpharma (Jordania) y la parte bioanalítica Lotus Labs (India). Asimismo, allegar datos de las condiciones ambientales arrojados del dispositivo registrador de temperatura durante el trayecto.
5. Allegar el resultado obtenido de la potencia estadística para el producto test y de referencia en el análisis estadístico.
6. Aclarar a qué porcentaje del lote industrial corresponde el lote piloto utilizado para el estudio, ya que el certificado de análisis indica que se utilizó un tamaño de lote de 1500 viales para el producto test Octeotride 30 mg (polvo) y 15000 jeringas para el solvente (diluyente) (numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Justificar el por qué en el protocolo del estudio aceptan fumadores (numeral 7.2.4, Selección de sujetos, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
8. Justificar el por qué no participaron mujeres para el estudio *In vivo* ya que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
9. Allegar la(s) hoja(s) de vida(s) del (los) investigador(es) encargados de la etapa bioanalítica.
10. Allegar el soporte que demuestre que el centro Triumpharma, se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en el período en el cual se desarrolló el estudio (artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
11. Aclarar, cuál centro (Triumpharma o Lotus Labs) realizó la etapa estadística.
12. Allegar el certificado de análisis para el estándar interno Octeotride acetate D8 (Lote: VL-D-473/a Vivan, 97.14%, 2018-03-15).
13. Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio.
14. Justificar por qué el certificado de BPM allegado corresponde a una fecha posterior (2019) a la de fabricación del producto test (2016-05). Lo anterior indica que el estudio fue realizado en un tiempo previo al otorgamiento de las BPM del fabricante del producto de estudio.
15. Allegar la información debidamente foliada.
16. Allegar *“Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)”* diligenciado de manera adecuada. Tenga en cuenta que el

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.

Perfiles de disolución (20 mg):

17. Aclarar el por qué para la concentración de 20 mg se realizaron perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis si se evidencia que las fórmulas cuali-cuantitativas para el producto test en las concentraciones de 30 mg (biolote) y 20 mg, no son proporcionales y no da cumplimiento a lo estipulado en el numeral 10.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
18. Allegar certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Octreotide acetato para suspensión inyectable 20 mg/vial, con número de lote 4600020B y fecha de fabricación del 2016-04-29, indicando el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio (numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016). Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
19. Explicar las razones para hacer perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8, dado que se trata de una presentación para uso parenteral. Si se ratifica en presentar los perfiles de disolución a los pH mencionados:
 - Allegar información acerca de las condiciones, aparato y metodología utilizada para la ejecución de los perfiles de disolución.
 - Allegar los perfiles de disolución comparativos con su respectivo cálculo para el valor de f_2 a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad (numerales 10.3.3 y 10.6., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
 - Allegar coeficiente de porcentaje de variación de los perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad.
 - Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles de disolución a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, entre otros.
 - Allegar validación analítica para los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8, con sus respectivos datos primarios, resultados y reportes (numeral 7.8, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
 - Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación analítica a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
20. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los perfiles de disolución se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia (artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).

Se recuerda que el estudio por bioexención por proporcionalidad de dosis está condicionado a la aprobación del estudio *in vivo*.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.22 METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS

Expediente : 20111905
Radicado : 20191065260 / 20191072003 / 20201200085 / 20211117053 / 20211119510
Fecha : 21/06/2021
Interesado : LABORATORIOS MK S.A.S.
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021026502 de 29 de junio de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar el concepto de negación para la bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutica para el producto metoprolol tartrato de 50 mg fabricado por Tecnoquímicas S.A. Colombia, del acta 01 de 2021 numeral 3.1.7.1.

Lo anterior, por cuanto el interesado no desvirtuó los motivos de negación:

“1. En la validación, no se evaluó la variación del medio de preparación de las muestras teniendo en cuenta que se empleó mezcla de soluciones búfer de diferentes pH durante la preparación del medio de disolución. Por lo tanto, la lectura de las muestras no se realizó de manera independiente para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1.2, 4.5, 6.8), sino en una mezcla de éstos (mix). La estabilidad del fármaco podría estar comprometida en ese pH desconocido del mix, ya que podría formarse especies iónicas desconocidas en el pH final del vial, reacciones de los excipientes disueltos con las diferentes especies iónicas del mix de pH y precipitar el analito. Además, no se indica el pH final del vial y en el procedimiento allegado no se especifica que debe ser medido, lo cual no garantizaría la estabilidad del fármaco y su cuantificación podría ser errada, independientemente que se realice el mismo procedimiento con el estándar

2. Respecto al requerimiento anterior no se allegaron los estudios de estabilidad del fármaco al pH de cuantificación ni los artículos científicos que soporten el procedimiento utilizado.

3. No se realizaron los perfiles de disolución comparativos del producto test frente al producto innovador de la concentración de 50 mg”.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.23 NILTIB® 200 MG CÁPSULAS

Expediente : 20174983
Radicado : 20191255388 / 20211023890 / 20211061443 / 20211158385
Fecha : 10/08/2021
Interesado : SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : HETERO LABS LIMITED

Composición:
Cada cápsula contiene 200 mg de Nilotinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015305 emitido mediante Acta No 20 de 2020 Numeral 3.1.7.20, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta 20 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.20 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* de nilotinib 200 mg cápsulas, por los motivos expuestos a continuación:

1. La validación allegada para la determinación *in vitro* de nilotinib 200 mg cápsulas, no cumple los lineamientos requeridos, toda vez que se utiliza un volumen de disolución mayor al indicado en el numeral 10 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
2. Los perfiles de disolución a los pHs 1,2; 4,5 y 6,8 para nilotinib 200 mg cápsulas presentados fueron realizados utilizando un volumen de disolución mayor al indicado en el numeral 10 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.24 AZATIOPRINA

Expediente : 19966222
Radicado : 2017188910 / 20211173936
Fecha : 30/08/2021
Interesado : AL PHARMA S.A.
Fabricante : TEVA CZECH INDUSTRIES S.R.O.

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de Azatioprina

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008447 emitido mediante Acta No. 24 de 2018 SEM numeral

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *In vivo* mediante acta 24 del 2018 SEM numeral 3.1.7.2. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Azatioprina 50 mg tabletas fabricado por Teva Czech Industries S.R.O. Republica Checa, frente al producto de referencia Imuran 50 mg tabletas, debido a que en el radicado de respuesta a auto 2021008447 del 2 de julio de 2021, el importador presentó como respuesta carta de compromiso indicando que serían allegados los requerimientos para diciembre 2021, pero una vez revisado el expediente 19966222 no se evidencia ninguna información de respuesta a los requerimientos de bioequivalencia.

No allegó:

1. Certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en test como para el de la referencia, con el fin de evaluar lo establecido en el numeral 7.3.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
2. El tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio, lo anterior para evaluar lo establecido en el numeral 7.3.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
3. La información solicitada en el formato de presentación acerca del producto de referencia.
4. El soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio tanto para la fase analítica como la fase clínica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
5. El periodo de lavado se considera insuficiente, de acuerdo a lo anterior se deben allegar las concentraciones plasmáticas de los voluntarios en el segundo periodo a tiempo cero.
6. Los tiempos de muestreo abarcan un periodo muy corto, en general, el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de las AUC 0-inf pueda ser determinado.
7. Información respecto al porcentaje de extrapolación de la AUC 0-inf.
8. La información de los voluntarios en el tiempo de muestreo a las 12 horas.
9. La información completa de la validación analítica teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
10. Los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo técnico 1 de la Resolución

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.

3.1.7.25 PEXIVAN® 10 MG

Expediente : 20208394
Radicado : 20211176469
Fecha : 01/09/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de rivaroxabán

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar copia de la póliza de seguro médico que cubrió el estudio para la determinación de rivaroxabán 10 mg en plasma de voluntarios sanos realizado en la Unidad Clínica de Bioequivalencia.
2. Allegar información indexada que proporcione soporte al coeficiente de variación que fue utilizado para la determinación del tamaño de muestra en el estudio con Rivaroxabán 10 mg tabletas. Adicionalmente, allegar el cálculo que utilizó para la determinación del número de participantes en el desarrollo del estudio (Resolución 1124 de 2016 numeral 7.2.1).
3. Allegar el seguimiento que se realizó a todos los participantes frente a los controles post estudio, por cuanto la información presentada en el folio 159, tabla 12, está incompleta.
4. Justificar el cambio de apixabán por finasteride en la validación parcial y allegar tabulado un comparativo entre las validaciones.
5. Allegar la información de la auditoría realizada por el responsable acordado durante el desarrollo del estudio (Resolución 1124 de 2016 numeral 6.1.3), considerando que en el folio 1981 presenta un formato de inspección de bioequivalencia, sin embargo, no hay información de los aspectos auditados que evidencie la realización de la inspección.
6. Aclarar la ubicación del laboratorio fabricante (ciudad, país) del producto Pexivan® 10 mg por cuanto la información allegada corresponde a las instalaciones de la parte administrativa.

3.1.7.26 GLENMARK AXZYB® AXITINIB 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 20210813
Radicado : 20211182888
Fecha : 09/09/2021
Interesado : GLENMARK PHARMACEUTICALS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 5 mg de axitinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
2. Aclarar si el producto Glenmark Axzyb® se comercializa en Estados Unidos, por cuanto en el *“Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)”* código ASS-RSA-FM079, indica que se comercializa en Estados Unidos, sin embargo, no se evidencia información que confirme dicha comercialización.
3. Allegar el estudio de bioequivalencia del producto Glenmark Axzyb® con comidas, considerando que la ficha técnica para el producto de referencia indica la administración con y sin comida.
4. En la información presentada en los folios 1034 a 1094 y del 1175 al 1999 debido a que no se evidencia responsable de la emisión, no refleja ser emitida por los centros responsables y no cumple con sistema de calidad documental. Por lo anterior, debe allegar la información en la cual se evidencie el centro responsable de la información presentada y considerada como parte de documentación del estudio.
5. Allegar el certificado del estándar primario y la autorización de la fabricación del principio activo.
6. Allegar los reportes de los resultados de los controles de seguimiento de función tiroidea, coagulación, presión arterial y electrocardiogramas que se les realizaron a participantes una vez cumplieron la participación en el estudio y aclarar si tuvieron otros controles posteriores.
7. Allegar los datos primarios (pesos de las muestras, diluciones, áreas obtenidas y cálculos) de toda la validación. Adicionalmente, allegar evidencia cromatográfica del análisis de muestras lipémicas y precisión intermedia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

8. Si bien se realizó un formato de consentimiento informado allegar la evidencia de un plan de seguimiento firmado por los participantes del estudio y el patrocinador para el seguimiento posterior, ya que es necesario el control del efecto teratogénico, así como efectos en la carcinogénesis. Allegar la evidencia de que fueron informados de forma escrita que axitinib causa defectos de nacimiento en animales y que se desconoce la cantidad y tiempo de exposición al fármaco necesarios para desencadenar enfermedades malignas; lo anterior, como lo establecen las guías de agencias sanitarias de referencia para Colombia.
9. Informar si el producto Glenmark Axzyb® axitinib 5 mg está aprobado por una agencia de referencia para Colombia y en qué países se comercializa.
10. De llegar a ser aprobado el producto como bioequivalente frente al producto de referencia, tenga en cuenta que la información de seguridad es la aprobada para el producto de referencia.

3.1.7.27 CLONAZEPAM 0,5 MG TABLETAS

Expediente : 19978468
Radicado : 2017095341 / 20181156476 / 20211182260
Fecha : 09/09/2021
Interesado : SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 0,5 mg de Clonazepam USP

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008745 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del acta 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto Clonazepam 0,5 mg tableta fabricado por Sanofi Aventis de Colombia S.A frente al producto Clonazepam 2 mg tableta fabricado por Sanofi Aventis de Colombia S.A, debido a que no fueron allegados los perfiles de disolución a pH 1,2 para el producto test y referencia incumpliendo lo indicado en el numeral 10.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.28 GEFITINIB 250 MG

Expediente : 20211358
Radicado : 20211188507
Fecha : 16/09/2021
Interesado : CLÍNICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S. A

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fabricante : GENEPHARRN S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de gefitinib

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar el protocolo del estudio 17-VIN-0661 aprobado por parte de un comité de ética certificado.
2. Allegar el reporte estadístico del estudio 17-VIN-0661 realizado, incluyendo los resultados, programa estadístico empleado, perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos de los voluntarios que completaron el estudio) para cada formulación.
3. Indicar la potencia estadística para el estudio.
4. Indicar cuál fue el tamaño muestral usado en el estudio y cómo fue calculado.
5. Allegar información de asignación del tratamiento (aleatorización), método de enmascaramiento y periodo de lavado del estudio.
6. Allegar formato de consentimiento informado del estudio 17-VIN-0661.
7. Allegar hoja de vida de los investigadores que participaron en cada una de las etapas del estudio.
8. Allegar información de selección de los voluntarios en el estudio (indicar abandonos, retiradas y cuáles fueron las razones).
9. Allegar información relacionada a la administración de los productos en estudio, toma de muestras biológicas y requerimientos éticos (carta de acogimiento a la normatividad vigente, conocimiento de la declaración de Helsinki firmada por los investigadores).
10. Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
11. Justificar el por qué no participaron mujeres en el estudio *in vivo* ya que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
12. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.
13. Allegar diligenciado el **“Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)”** código ASS-RSA-FM079.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**3.1.7.29 APIXABAN 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
APIXABAN 2.5 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20211853
Radicado : 20211193324
Fecha : 23/09/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : INTAS PHARMACEUTICAL LIMITED

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de apixaban
- Cada tableta recubierta contiene 2,5 mg de apixaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Estudio *in vivo* Apixabán 5 mg:

1. Allegar enmienda de estabilidad a largo plazo, la cual debe ser mayor a 3 meses teniendo en cuenta el tiempo de almacenamiento de las muestras durante el estudio.
2. Justificar por qué no se encuentran datos del tiempo 72 horas para los perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación de los sujetos:1001-1003, 1006, 1010, 1011, 1014,1018, 1022-1024, 1026,1027,1029 y 1032.
3. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*.
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en la etapa estadística. Lo allegado corresponde a inspecciones ejecutadas posterior a la realización del estudio y la agencia NPRA Malaysia no es válida de acuerdo a la resolución antes mencionada.
5. Allegar los resultados de la prueba de tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y aclaramiento de creatinina (CrCl) para todos los sujetos antes de la dosificación, la cual es requerida debido al riesgo de sangrado, considerando las características del producto farmacéutico y teniendo en cuenta lo establecido en guías de referencia.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6. Allegar el estudio comparativo *in vitro* con sonda nasogástrica teniendo en cuenta lo establecido en guías de referencia.

Bioexención por proporcionalidad de dosis Apixabán 2.5 mg:

7. Allegar informe de la validación a pH 1,2; pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 1,2; pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 en buffer fosfato.
8. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, entre otros) del informe de validación a pH 1,2; pH 4,5 en buffer acetato y pH 6,8 de Apixabán.
9. Allegar los cromatogramas de los perfiles de disolución.
10. Recuerde que la validación se debe realizar previo a la realización de los perfiles de disolución.

3.1.7.30 PROVALTO 500 MG

Expediente : 20198093
Radicado : 20211220430
Fecha : 20/10/2021
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene divalproato sódico equivalente a ácido valproico 500 mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar la evaluación completa del efecto matriz. Tenga en cuenta que se debe evaluar el efecto matriz para cada analito y estándar interno en cada lote de matriz (mínimo 6 lotes), calculando el área del pico en presencia de la matriz vs el pico en ausencia de matriz (solución pura del analito); debe calcularse el coeficiente de variación (CV) del efecto matriz obtenido del estándar interno normalizado, esta determinación debe ser realizada en el nivel de concentración bajo y alto. Adicionalmente, allegar la investigación del efecto matriz en otras muestras como las de plasma hemolizadas e hiperlipémicas.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo* dado que en la certificación suministrada se indica que el número de póliza es 013-7906, sin embargo, se adjunta la póliza número: 530238 con vigencia posterior a la finalización del estudio y en la cual no se menciona la cobertura del estudio clínico de ácido valproico 500 mg.

3.1.7.31 CIPDIAPTIN® 100 MG

Expediente : 20213863
Radicado : 20211221824
Fecha : 21/10/2021
Interesado : CIPLA LTD
Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 100 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar informe de validación completo para la determinación *in vivo* de sitagliptina en plasma, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, entre otros) de la evaluación de los parámetros y el criterio de aceptación de cada parámetro.
2. Allegar el informe de la metodología bioanalítica realizada, junto con el 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc.) de la cuantificación de sitagliptina en plasma de los sujetos participantes en el estudio en condiciones de ayuno.
3. Indicar la potencia estadística para el estudio *in vivo* GAL-SIT-01.
4. Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
5. Allegar copia de la póliza de seguros número 130/002/001681 que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.
6. Allegar los certificados de análisis del producto test lote STC1501 y producto de referencia lote 350455 evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.

7. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022, debe cubrir la fecha de realización del estudio.
8. El producto sitagliptina clorhidrato monohidrato 100 mg tableta no se encuentra incluido en listado de normas farmacológicas, el interesado debe considerar el concepto del acta 21 de 2021 numeral 3.3.10 SEM, y solicitar la inclusión en la norma farmacológica, mediante el trámite correspondiente evaluación farmacológica e inclusión en normas

3.1.7.32 CIPDIAPTIN® 25 MG

Expediente : 20213965
Radicado : 20211222567
Fecha : 22/10/2021
Interesado : CIPLA LTD
Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 25 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar validación de la metodología analítica (todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8 y medio de control de calidad, conforme la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *In vitro*, incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
2. Allegar Informe del estudio *In vitro* incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados), datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo. Allegar soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

disolución comparativos presentados en los pH:1,2-4,5-6,8 y medio de control de calidad.

3. Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
5. El producto sitagliptina clorhidrato monohidrato 25 mg tableta no se encuentra incluido en listado de normas farmacológicas, el interesado debe considerar el concepto del acta 21 de 2021 numeral 3.3.10 SEM, y solicitar la inclusión en la Norma farmacológica, mediante el trámite correspondiente evaluación farmacológica e inclusión en normas

3.1.7.33 CIPDIAPTIN® 50 MG

Expediente : 20214089
Radicado : 20211223996
Fecha : 25/10/2021
Interesado : CIPLA LTD
Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 50 mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Allegar validación de la metodología analítica (todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5,6.8 y medio de control de calidad, conforme la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *In vitro*, incluyendo los datos primarios y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
2. Allegar Informe del estudio *In vitro* incluyendo fecha de realización del estudio, centro analítico, metodología (preparación de los medios de disolución, muestras y equipos utilizados), datos primarios que soporten los porcentajes de disolución presentados, para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo. Allegar

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (20% del total) de los perfiles de disolución comparativos presentados en los pH:1,2-4,5-6,8 y medio de control de calidad.

3. Indicar el tamaño del lote evaluado sobre el cual se realizó el estudio para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los lotes evaluados, incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
5. El producto sitagliptina clorhidrato monohidrato 50 mg tableta no se encuentra incluido en listado de normas farmacológicas, el interesado debe considerar el concepto del acta 21 de 2021 numeral 3.3.10 SEM, y solicitar la inclusión en la norma farmacológica, mediante el trámite correspondiente evaluación farmacológica e inclusión en normas

3.1.7.34 APAMIDA® INDAPAMIDA 1.5 MG TABLETA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Expediente : 20214899
Radicado : 20211231545
Fecha : 03/11/2021
Interesado : XINETIX PHARMA S.A.S
Fabricante : WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC A.S

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación extendida contiene 1,5 mg de indapamida

Forma farmacéutica: tableta recubierta de liberación extendida

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Estudio *in vivo* indapamida 1,5 mg tableta de liberación extendida:

1. Allegar enmienda de estabilidad a largo plazo, la cual debe ser mayor a 5 meses teniendo en cuenta el tiempo de almacenamiento de las muestras durante el estudio.
2. Allegar los consentimientos informados firmados por los participantes del estudio.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Allegar copia de los informes de monitoria (auditorías) realizadas al estudio o actas de las monitorias realizadas, donde se evidencie la documentación evaluada durante el desarrollo del estudio.
4. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vivo* se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 en las etapas clínica, analítica y estadística. Tenga en cuenta que la agencia turca de medicamentos y dispositivos médicos y la oficina estatal de seguridad en el trabajo, protección de la salud y técnica de Berlín (LAGetSi) no son agencias válidas de acuerdo a la resolución antes mencionada.
5. Justificar la razón por la que se determinó como criterio de inclusión “voluntarios hombres” y no se incluyeron mujeres en el estudio, ya que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4., *“selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio”*.
6. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto de estudio como para el de la referencia, dando cumplimiento a la Resolución No. 1124 del 2016 numeral 7.3.2.
7. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio para el producto test (evaluado e industrial) tenga en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016.
8. Considerando que el estudio fue realizado en 2015, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
9. Allegar 20% de los cromatogramas para cada uno de los parámetros de la validación bioanalítica los cuales deben contener información que permita trazabilidad.

3.1.7.35 SORAFENIB 200 mg TABLETAS

Expediente : 20215691
Radicado : 20211239973
Fecha : 12/11/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT LTD

Composición:

Cada tableta contiene sorafenib tosilato equivalente a sorafenib 200 mg

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Dado que el interesado informa en el formato de presentación que el activo se presenta en forma cristalina-I, debe aclarar las características del ingrediente activo (caracterización de la forma polimórfica) empleado en la formulación y que ésta siempre será la que se usará en la fabricación del producto. Cambios en la forma polimórfica puede tener afectación en la solubilidad y por tanto, en el comportamiento farmacocinético del producto.
2. Aclarar y justificar el tiempo prolongado entre la finalización de la fase clínica y el inicio de la etapa analítica (6 meses). Indicar condiciones y lugar de almacenamiento de las muestras durante ese tiempo.
3. Aclarar por qué en el estudio *in vivo* solo se incluyeron sujetos masculinos, teniendo en cuenta que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, se deben incluir hombres y mujeres (numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
4. Aclarar los centros en los cuales se desarrolló la etapa analítica y estadística del estudio. En el “*Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)*” se indica que es SPINOS LIFE SCIENCE AND RESEARCH PRIVATE LIMITED, sin embargo, en el reporte y la documentación anexa se indica otro centro para la etapa analítica y estadística.
5. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa analítica y la etapa estadística se encontraban certificados o reconocidos por una autoridad sanitaria de referencia durante el desarrollo del estudio, de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
6. Adjuntar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5% (numeral 7.3.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
7. Justificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio *in vivo*. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *In vitro* y/o datos *In vivo*, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
8. Informar si durante la etapa analítica fue necesario realizar reanálisis, reinyección y/o reintegración de las muestras de los sujetos. En caso de ser afirmativo, allegar

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

justificación de acuerdo con el artículo 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

9. Allegar la estabilidad a largo plazo desde el tiempo que fueron obtenidas las muestras de los voluntarios (noviembre 2020) hasta el análisis analítico de las mismas (junio 2021), es decir, 7 meses. Adicionalmente, allegar la estabilidad de la muestra procesada en el instrumento a la temperatura del inyector.
10. Adjuntar el 20% de los cromatogramas de la validación del método analítico. En la documentación allegada se presentó una muestra representativa, no obstante, la información reportada esta ilegible, no es clara y no permite verificar la información reportada en el informe de la validación. Lo anterior, en atención al numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
11. Allegar póliza de cubrimiento de los voluntarios que participaron en el estudio de Bioequivalencia, código SLS-BE-0028-19 SORA.
12. Allegar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto que se está presentando para el registro, de acuerdo con lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016.
13. Indicar el procedimiento establecido por el patrocinador para realizar seguimiento y/o auditoría en las etapas clínicas, analítica y estadística. En el protocolo allegado, no se observó la descripción del procedimiento definido entre los investigadores y el patrocinador (numeral 6.1.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
14. Aclarar y justificar por qué algunos de los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y AUC 0-72) son notoriamente diferentes a los publicados en otros estudios.
15. Allegar *“Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)”* diligenciado de manera adecuada ya que los folios referidos no son específicos y no se completó la información solicitada en cada punto. Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio referido por el interesado.

3.1.7.36 COQUAN® 0.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19935777
Radicado : 2017190597 / 20181125393 / 20211242936 / 20221171313 / 20221196174
Fecha : 31/08/2022
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.
Fabricante : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 0,5 mg de Clonazepam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011307 emitido mediante Acta No. 24 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.3 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante acta 24 de 2018 numeral 3.1.7.3 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vitro* por proporcionalidad de dosis para el producto Coquan® 0,5 mg tabletas (clonazepam 0,5 mg tabletas) fabricado por Laboratorios Siegfried S.A. frente al producto Coquan® 2 mg tabletas (clonazepam 2 mg tabletas) fabricado por Laboratorios Siegfried S.A. Lo anterior, por cuanto:

Revisada la documentación allegada donde especifican la preparación de los niveles de concentración de la curva de calibración, se evidencia que realizan una mezcla de pHs 1,2-4,5-6,8 y así mismo para la preparación de las muestras fue empleada la mezcla de estos pHs 1,2-4,5-6,8 *Folios: 98-100*. No se realizaron de manera independiente para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016, la estabilidad del fármaco podría estar comprometida en ese pH desconocido del mix, ya que podría formarse especies iónicas desconocidas en el pH final del vial, reacciones de los excipientes disueltos con las diferentes especies iónicas del mix de pH y precipitar el analito.

Adicionalmente, se informa que no se ha aprobado el estudio *in vivo* radicado 2017182771 que corresponde al producto Coquan® 2 mg tabletas. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia *in vivo* ha sido realizado y aprobado.

3.1.7.37 GALVUS® MET COMPRIMIDO RECUBIERTO CON PELICULA 50 MG/850 MG

Expediente : 19998393
Radicado : 20211292724
Fecha : 23/12/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : NOVARTIS SAGLIK, GIDA VE TARIM URUNLERI SAN VE TIC A.S

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

Teniendo en cuenta la solicitud para la adición de fabricante de producto terminado: Novartis Saglik, Guida Ve Tarim Urunleri San Ve Tic. A.S., con domicilio en Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak No. 2, Pendik 34912 Istanbul- Turquía se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Allegar validación de la metodología analítica completa para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud,**

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

precisión, efecto del filtro y estabilidad conforme la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, entre otros; mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

2. Aclarar e indicar en el diseño del estudio y la metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de control de calidad, la preparación de los medios de disolución y las muestras, de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
3. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución a los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de control de calidad.

3.1.7.38 GALVUS® MET COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA 50 MG /1000 MG

Expediente : 19998394
Radicado : 20211292827
Fecha : 23/12/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : NOVARTIS SAGLIK, GIDA VE TARIM URUNLERI SAN VE TIC A.S

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

Teniendo en cuenta la solicitud para la adición de fabricante de producto terminado: Novartis Saglik, Guida Ve Tarim Urunleri San Ve Tic. A.S., con domicilio en Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak No. 2, Pendik 34912 Istanbul- Turquía se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar validación de la metodología analítica completa para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad conforme la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *In vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc; mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Aclarar e indicar en el diseño del estudio y la metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de control de calidad, la preparación de los medios de disolución y las muestras, de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
3. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución a los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de control de calidad.

3.1.7.39 GALVUS® MET 50/500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Expediente : 20003706
Radicado : 20211292926
Fecha : 23/12/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : NOVARTIS SAGLIK, GIDA VE TARIM URUNLERI SAN VE TIC A.S

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene vildagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

Teniendo en cuenta la solicitud para la adición de fabricante de producto terminado: Novartis Saglik, Guida Ve Tarim Urunleri San Ve Tic. A.S., con domicilio en Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak No. 2, Pendik 34912 Istanbul- Turquía se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar validación de la metodología analítica completa para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad conforme la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *In vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo de validación, y los respectivos soportes cromatográficos completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc; mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
2. Aclarar e indicar en el diseño del estudio y la metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de control de calidad, la preparación de los medios de disolución y las muestras, de

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

3. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución a los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de control de calidad.

3.1.7.40 ANDRODEX 50 MG TABLETA

Expediente : 19981206
Radicado : 2017186813 / 20211221104 / 20211254024 / 20221072167
Fecha : 28/04/2022
Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : CIPLA LTD

Composición:
Cada tableta contiene 50 mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011244 emitido mediante Acta No. 24 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.4 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta 24 del 2018 SEM, numeral 3.1.7.4. la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Androdex 50 mg tableta (bicalutamida 50 mg tabletas) fabricado por Cipla Ltd, India frente al producto de referencia Casodex ® (bicalutamida 50 mg tabletas) de AstraZeneca, Alemania. Lo anterior, por cuanto:

1. Se evidencia que en el año 2010 fecha de realización del estudio para la etapa analítica el centro Sitec Labs Pvt. Ltd., no se encontraba certificado en el momento de la realización del estudio; su certificación fue posterior y para el centro de la etapa clínica-estadística Accutest Research Laboratories India, no indican que agencia de referencia los certificó y no demuestran que estaba certificado en el momento de la realización del estudio año 2010.
2. Considerando que el estudio fue realizado en 2010, el interesado no certificó que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.
3. No allegaron especificación del tamaño de lote con el que se realizó el estudio *in vivo*, en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia BE) se indica que fueron 48 tabletas. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

4. No allegan análisis estadístico con todos los parámetros contemplados en la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.4.7. **Parámetros a ser evaluados.**

3.1.7.41 **MIRAPEX® ER 0,375 mg**
 MIRAPEX® ER 0,75 mg
 MIRAPEX® ER 1,5 mg
 MIRAPEX® ER 3,0 mg
 MIRAPEX® ER 4,5 mg

Expediente : 20015274
Radicado : 20211187280 / 20221215847
Fecha : 19/09/2022
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S. A.
Fabricante : ROTTENDORF PHARMA GMBH

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene dihidrocloruro de pramipexol monohidrato 0,375 mg. Equivalente a pramipexol base libre 0,26 mg.
- Cada tableta de liberación prolongada contiene dihidrocloruro de pramipexol monohidrato 0,75 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene dihidrocloruro de pramipexol monohidrato 1,50 equivalente a pramipexol base 1.5 mg.
- Cada tableta de liberación prolongada contiene diclorhidrato de pramipexol monohidratado molido 3.0 mg (equivalente a pramipexol base 2,10 mg)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene pramipexol dihidrocloruro monohidrato 4,5 mg (3,15 mg pramipexol base)

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

Teniendo en cuenta la solicitud para la adición de fabricante de producto terminado: Rottendorf Pharma GmbH con domicilio en Ostenfelder Straße 51-61, 59320 Ennigerloh, Alemania, se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad conforme a la Resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
2. Aclarar e indicar en el diseño del estudio y la metodología empleada para la realización de los perfiles de disolución en los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC, la preparación de los medios de disolución y las muestras, de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
3. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución a los pH 1.2; pH 4.5; pH 6.8 y si aplica, pH medio de QC.
4. Allegar el certificado de análisis de todos los lotes evaluados y todos los lotes de referencia incluyendo la prueba de potencia, fecha de fabricación, fecha de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
5. Justifique porque no fueron realizadas las pruebas de disolución adicionales usando varias concentraciones de etanol en el medio de disolución como se indica en guías internacionales.

3.1.7.42 ZAVIA 500 MG

Expediente : 20199926
Radicado : 20211059308
Fecha : 26/03/2021
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A
Fabricante : CONCORD BIOTECH LIMITED

Composición:

Cada tableta contiene micofenolato de mofetilo 500 mg

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Para el estudio en condiciones de ayuno, se deben allegar los valores de los parámetros farmacocinéticos expresados en intervalos de confianza, del micofenolato de mofetilo, teniendo en cuenta el numeral 7.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2016 y la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio. Se recuerda que el intervalo de confianza del 90% alrededor de la relación media geométrica debe estar dentro de los límites de bioequivalencia (BE), que normalmente son 80-125%, para los datos transformados logarítmicamente. Se podrá aceptar ampliación del intervalo de aceptación, si da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.9.3 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016.

- **Aclarar la unidad de medida de los resultados de los parámetros farmacocinéticos AUC 0-t, AUC 0-∞ y Cmax, de los estudios en ayuno y con comida, dado que los reportados difieren de lo encontrado en la literatura.**

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1 NITROFURANTOINA CÁPSULAS 100 MG

Expediente : 20029519
Radicado : 20211086401 / 20211086401 / 20221226203
Fecha : 28/09/2022
Interesado : LABORATORIO PROFESIONAL FARMACÉUTICO S.A. - LABORATORIO LAPROFF S.A.

Composición:

Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene nitrofurantoina macrocristales 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000746 emitido mediante Acta 20 de 2021 SEM numeral 3.1.8.1, con el fin de continuar con la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos al Acta 20 de 2019 SEM, numeral 3.1.8.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el protocolo -Estudio de bioequivalencia del producto Nitrofurantoina cápsula 100 mg fabricado por Laboratorio Profesional Farmacéutico S.A.S. - Laboratorio Laproff S.A.S. Con respecto a los documentos allegados en los que justifica que el producto Nitrofurantoina cápsula 100 mg fabricado por Laboratorio Profesional Farmacéutico S.A.S. - Laboratorio Laproff S.A.S. no necesita presentar estudios de bioequivalencia, el interesado debe tomar las acciones a que haya lugar por cuanto se evidencia que la forma farmacéutica declarada en el registro sanitario del expediente 20029519 es cápsula de liberación prolongada.

Siendo las 16:00 del día 15 de junio de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB INVITADO
Sesión Virtual

LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16