

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 08 DE 2024**

**SESIÓN ORDINARIA 20, 21 Y 24 DE JUNIO DE 2024**

**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**
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
    - 3.1.13 Unificaciones**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

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

Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. José Julián López Gutiérrez  
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

**2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 07 de 2024 SEM

**3. TEMAS A TRATAR**

**3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.3 Producto Nuevo

#### 3.1.3.1 SUNITINIB 25 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20196071  
Radicado : 20201257316 / 20211082420 / 20241018933  
Fecha : 29/01/2024  
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura contiene 25 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000430 emitido mediante Acta No. 15 de 2023 SEM numeral 3.1.3.3. para continuar con la aprobación de estos puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de nuevo producto con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211082420
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211082420

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2023, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula dura contiene 25 mg de sunitinib

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

**Indicaciones:**

**Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.**

**Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos**

#### **Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.**

#### **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.**

**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 necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib 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 mm Hg sistólica o 110 mm Hg 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. 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.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **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 cardiacos 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 cardiaca 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 cardiacos 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 cardiacos, 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 cardiaca 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**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. 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  $\geq 65$  años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica 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.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Sunitinib, 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 leuco encefalopatía 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. 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

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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 a los anteriormente indicados 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 ( $=1/10$ )

Frecuentes ( $=1/100$  a  $<1/10$ )

Poco frecuentes ( $=1/1.000$  a  $<1/100$ )

Raras ( $=1/10.000$  a  $<1/1.000$ )

Muy raras ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas <sup>a</sup> Infecciones respiratorias <sup>b, *</sup> Abscesos <sup>c, *</sup> Infecciones por hongos <sup>d</sup> Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas <sup>e</sup> Sepsis <sup>f, *</sup>	Fascitis necrotizante <sup>*</sup> Infecciones Bacterianas <sup>g</sup>		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica <sup>h, *</sup>	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito <sup>i</sup>	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral <sup>j</sup>	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto <sup>k</sup>	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral <sup>l</sup> Accidente cerebro vascular <sup>m</sup>	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible <sup>n</sup>	

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardiacos		Isquemia de miocardio <sup>*,†</sup> Disminución de la fracción de eyección <sup>†</sup>	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio <sup>m,†</sup> Insuficiencia cardiaca <sup>*</sup> Cardiomiopatía <sup>*</sup> Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda <sup>*</sup> Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral <sup>*</sup>		Aneurismas y disecciones arteriales <sup>*</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar <sup>*</sup> Derrame pleural <sup>*</sup> Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo <sup>o</sup> Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar <sup>*</sup> Insuficiencia Respiratoria <sup>*</sup>		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis <sup>o</sup> Dolor abdominal <sup>p</sup> Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal <sup>*</sup>	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis <sup>r</sup>		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<p>Dispepsia</p> <p>Náuseas</p> <p>Estreñimiento</p>	<p>Esofagitis*</p> <p>Distensión abdominal</p> <p>Molestia abdominal</p> <p>Hemorragia rectal</p> <p>Sangrado gingival</p> <p>Ulceración de la boca</p> <p>Proctalgia</p> <p>Queilitis</p> <p>Hemorroides</p> <p>Glosodinia</p> <p>Dolor bucal</p> <p>Sequedad de boca</p> <p>Fiatulencia</p> <p>Molestias orales</p> <p>Eruetos</p>			
Trastornos hepato biliares			<p>Insuficiencia hepática*</p> <p>Colecistitis*</p> <p>Función hepática anormal</p>	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Cambio de color de la piel</p> <p>Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar</p> <p>Erupción*</p> <p>Cambio de coloración del pelo</p> <p>Sequedad de piel</p>	<p>Exfoliación de la piel</p> <p>Reacción cutánea*</p> <p>Eczema</p> <p>Ampollas</p> <p>Eritema</p> <p>Alopecia</p> <p>Acné</p> <p>Prurito</p> <p>Hiperpigmentación de la piel</p> <p>Lesión de la piel</p> <p>Hiperqueratosis</p>		<p>Eritema Multiforme*</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson*</p> <p>Pioderma gangrenoso</p> <p>Necrólisis epidérmica tóxica*</p>	

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas <sup>w</sup>			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga <sup>x</sup> Edema <sup>y</sup> 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 <sup>z</sup> Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		<p>Aumento de la creatinina en sangre</p> <p>Aumento de la presión sanguínea</p> <p>Aumento del ácido úrico en sangre</p>			
--	--	---	--	--	--

**\* Incluyendo acontecimientos mortales**

**Se han combinado los siguientes términos:**

**a Nasofaringitis y herpes oral.**

**b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.**

**c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.**

**d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.**

**e Celulitis e infección cutánea.**

**f Sepsis y choque septicémico.**

**g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.**

**h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.**

**i Apetito disminuido y anorexia.**

**j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.**

**k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.**

**l Fracción de eyección disminuida/anormal.**

**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.**

Acta No. 08 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## 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-a).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-a 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 sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a 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% 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; Sutent 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 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. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

#### Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de  $\approx 20\%$  y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente  $e2\%$  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- $\alpha$  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

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca 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-a. Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN-a. 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.

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 IFNa, 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 pulmonar o edema pulmonar) 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**

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 rabdomiolisis, 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.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Seguridad a largo plazo en CCRM

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) 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 de edad) 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 (= 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 de edad) 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.

### **Interacciones:**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## 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<sub>max</sub>) y del área bajo la curva (AUC<sub>0-∞</sub>) 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 Sutent 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<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub>, 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 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 Sutent 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:

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

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib 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 Sunitinib 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. 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. 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 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

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 Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

#### Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. 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.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EX01	SUNITINIB	CÁPSULA DURA	12,5 mg
L01EX01	SUNITINIB	CÁPSULA DURA	25 mg
L01EX01	SUNITINIB	CÁPSULA DURA	50 mg

La Sala recomienda actualizar el ATC en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10

ATC CORRECTO	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EX01	SUNITINIB MALATO EQUIVALENTE A SUNITINIB	CÁPSULA DURA	12,5 mg
L01EX01	SUNITINIB MALATO EQUIVALENTE A SUNITINIB	CÁPSULA DURA	25 mg
L01EX01	SUNITINIB MALATO EQUIVALENTE A SUNITINIB	CÁPSULA DURA	50 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado No. 20211082420.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta 15 de 2023 SEM numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar la

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Sunitinib 25 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al biolote Sunitinib 50 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 LOPARTA® LOPINAVIR / RITONAVIR 40/10 mg

Expediente : 20215036  
Radicado : 20211233324 / 20231021032 / 20231295746  
Fecha : 22/11/2023  
Interesado : MYLAN LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada sachet contiene 40 mg de lopinavir y 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023009434 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.5.2, con el fin de continuar con 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 por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2023, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información así:

**Composición:** Cada sachet contiene 40 mg de lopinavir y 10 mg de ritonavir

**Forma farmacéutica:** Gránulos

**Indicaciones**

**Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1.**

**La elección de Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg para tratar a pacientes con infección por el VIH1 que han recibido previamente tratamiento con inhibidores de la proteasa debe basarse en pruebas de resistencia viral individual y en los antecedentes de tratamiento del paciente.**

**Contraindicaciones:**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
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.

No debe administrarse Lopinavir/Ritonavir Granulado Oral 40 mg/10 mg a pacientes que padezcan disfunción hepática grave.

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 CYP3A4 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, ranolazina, dronedarona, neratinib, venetoclax, entre otros.

No deben usarse preparados fitoterápicos que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) durante el tratamiento con lopinavir y ritonavir debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de reducción de los efectos clínicos del lopinavir y del ritonavir.

Posología y forma de administración:

Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

En pacientes que pesen < 15 kg, la dosis recomendada es de 12 mg de lopinavir/3 mg de ritonavir por kilogramo de peso dos veces al día.

En pacientes que pesen 15-35 kg, la dosis recomendada es de 10 mg de lopinavir/2,5 mg de ritonavir por kilogramo de peso dos veces al día.

En pacientes que pesen > 35 kg, debe usarse la dosis para adultos de 400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir dos veces al día.

La tabla siguiente contiene las recomendaciones posológicas para Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg de acuerdo con las directrices de la OMS.

Peso corporal	Número recomendado de sobres de granulado de 40 mg/10 mg	
	mañana	noche
3,0-5,9 kg	2	2
6,0-9,9 kg	3	3
10,0-13,9 kg	4	4
14,0-19,9 kg	5	5
20,0-24,9 kg	6	6
25,0-29,9 kg	7	7
	Debe considerarse el uso de la formulación pediátrica (lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de granulado de lopinavir/ritonavir.	
30-34,9 kg	8	8
	Debe utilizarse la formulación pediátrica (lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de granulado de lopinavir/ritonavir.	
> 35 kg	10	10
	Debe considerarse el uso de la formulación para adultos (lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de granulado de lopinavir/ritonavir.	

En niños tratados de forma concomitante con nevirapina o efavirenz, deben usarse las siguientes dosis.

Posología recomendada en pacientes pediátricos mayores de 6 meses y menores de 18 años Sin uso concomitante con Efavirenz o Nevirapina

Pautas de dosificación pediátrica basada en el peso corporal * de > 6 months a 18 años		
Peso corporal (kg)	Dosis de solución oral dos veces al día (dosis en mg/kg)	Volumen de la solución oral administrada con comida dos veces al día (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml)**
7 a < 15 kg 7 a 10 kg > 10 a < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
15 a 40 kg 15 a 20 kg > 20 a 25 kg > 25 a 30 kg > 30 a 35 kg > 35 a 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Ver recomendación posológica para adultos	

\* recomendaciones de dosificación basada en el peso están sustentadas por datos limitados

\*\*el volumen (ml) de solución oral representa la dosis media por el rango de peso

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b>Guías de posología pediátrica para la dosis de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> &gt; 6 meses a &lt; 18 años</b>	
<b>Área de superficie corporal * (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis dos veces al día (dosis en mg)</b>
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

\* El área de superficie corporal se puede calcular mediante la siguiente ecuación:  $ASC (m^2) = \sqrt{(altura (cm) \times peso (kg) / 3600)}$

Las dosis deben tomarse con una distancia aproximada de 12 horas.

Niños menores de 14 días de edad y neonatos prematuros: Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg no debe administrarse a neonatos antes de que se haya alcanzado una edad posmenstrual (desde el primer día del último período menstrual de la madre hasta el parto más el tiempo transcurrido tras el parto) de 42 semanas y una edad posnatal de al menos 14 días.

**Se recomienda no administrar Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg en combinación con efavirenz o nevirapina en pacientes con menos de 6 meses de edad.**

**Disfunción hepática:** En pacientes infectados por el VIH con disfunción hepática leve o moderada, se ha observado un aumento aproximado del 30 % en la exposición al lopinavir, pero no se prevé que esto tenga importancia clínica. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave. No debe administrarse Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg a estos pacientes.

**Disfunción renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Debe tenerse precaución al usar Lopinavir/Ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg en pacientes con disfunción renal grave.

#### **CÓMO ADMINISTRAR LOPINAVIR/RITONAVIR GRANULADO ORAL**

Lopinavir/ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg debe tomarse con una comida dos veces al día. Lopinavir/ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg debe espolvorearse/mezclarse con alimentos blandos tales como compota de manzana o gachas, o mezclarse con líquidos

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tales como agua, tal como se describe más adelante. Lopinavir/ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg no debe masticarse ni triturarse.

Instrucciones para mezclar Lopinavir/ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg

1. Determinar el número de sobres necesarios para preparar una dosis.
2. Antes de mezclar, dar golpecitos a los sobres para llevar todos los gránulos al fondo de los mismos.
3. Desgarrar o cortar completamente la parte superior de los sobres y asegurarse de que los sobres están totalmente abiertos.
4. Mezclar con un alimento blando tal como compota de manzana o papillas: utilizando una cuchara, mezclar todo el contenido de los sobres de Lopinavir/ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg con el alimento blando (aproximadamente una cucharadita de alimento blando para un sobre, dos cucharaditas para dos sobres, etc.) en una taza o un tazón pequeños. Asegurarse de que no quedan gránulos/polvo en el interior de los sobres. Administrar o tomar toda la mezcla. Si quedan gránulos en la taza o tazón pequeño o en la cuchara, añadir más alimento blando a los gránulos y mezclar. A continuación, administrar o tomar la mezcla junto con una cantidad suficiente de agua potable para asegurarse de que no queden gránulos en la boca.
5. Mezclar con un líquido tal como agua potable: Mezclar todo el contenido de los sobres de Lopinavir/ritonavir granulado oral 40 mg/10 mg con aproximadamente 5-15 ml de agua potable en una cucharilla/cuchara (una cucharadita de agua para dos sobres; dos cucharaditas de agua para de tres a ocho sobres; tres cucharaditas o una cucharada para diez sobres). Asegurarse de que no quedan gránulos/polvo en el interior de los sobres. Administrar o tomar toda la mezcla. Si quedan gránulos en la cucharilla/cuchara, añadir más líquido (agua) y mezclar. A continuación, administrar o tomar la mezcla.
6. Administrar la mezcla de medicamento/alimento en las dos horas siguientes a su preparación. Si no se administra en un plazo de dos horas tras su preparación, tirar la mezcla y preparar una nueva dosis.
7. Repetir los pasos anteriores para la siguiente dosis.

Actualmente no se dispone de experiencia en la administración del granulado a lactantes menores de 3 meses. En los lactantes más pequeños (3-6 meses de edad) del estudio papillas 2, se añadió el granulado oral a un pequeño volumen de leche materna extraída en una cuchara y se le administró al lactante o se le puso directamente en la lengua al lactante antes de lactar. Debido a que el granulado oral no se debe masticar ni triturar antes de su administración, es importante asegurarse de que los lactantes tengan un nivel de desarrollo adecuado para tragarlo.

1. Determinar el número de sobres necesarios para preparar una dosis.
2. Antes de mezclar, dar golpecitos a los sobres para llevar todos los gránulos al fondo de los mismos.
3. Desgarrar o cortar completamente la parte superior de los sobres y asegurarse de que los sobres están totalmente abiertos.
4. El granulado puede añadirse a un pequeño volumen de leche materna de donante no portadora de VIH o de leche artificial en una cuchara y administrarse al lactante o ponerse directamente en la lengua del lactante antes de lactar.
5. Administrar al lactante inmediatamente la dosis completa de granulado.
6. Es importante asegurarse de que el lactante se ha tomado la dosis completa de granulado limitando la leche materna (o la leche artificial) utilizada a una cantidad que el

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**lactante pueda tomar fácilmente en unas pocas degluciones (por ejemplo, dos o tres cucharaditas), que puede seguirse de una cantidad adicional de leche materna o artificial para asegurarse de que se tome la dosis completa.**

#### **INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD**

- **Deben facilitarse instrucciones adecuadas al cuidador o al niño mayor en relación con la administración del granulado oral para asegurarse de que se abra el número correcto de sobres y de que se administre la dosis completa que se precise.**
- **Puede ser útil ENSEÑAR al cuidador cómo administrar la PRIMERA dosis.**
- **Si se administra Lopinavir/ritonavir granulado a lactantes menores de 6 meses, también puede ser útil OBSERVAR la administración de la primera dosis para asegurarse de que el lactante traga la dosis completa. Debe observarse atentamente a los lactantes en busca de signos de aspiración, tales como tos, atragantamiento, arcadas o enrojecimiento de los ojos.**
- **La razón por la que el granulado no se debe masticar ni dejar disolver es para mantener la integridad de esta forma farmacéutica, que es una matriz de extrusión por fusión similar a la de Lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimidos termoestables, ya que, cuando se aplastan o rompen, puede disminuir de forma importante la exposición al fármaco.**
- **Por consiguiente, el alimento blando recomendado debe ser uno que no sea necesario masticar, con objeto de reducir al mínimo la posibilidad de que el niño mastique el granulado.**
- **Debe considerarse el uso de Lopinavir/ritonavir líquido oral (véanse las instrucciones posológicas en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Lopinavir/ritonavir líquido oral) en lactantes que no puedan tragar partículas sólidas tales como los gránulos.**
- **Debe considerarse el uso de Lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimidos (véanse las instrucciones posológicas en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de Lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimidos) en los niños mayores que puedan tragar comprimidos para evitar la necesidad de administrar una cantidad alta de Lopinavir/ritonavir granulado.**

#### **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 postmercado.**

**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**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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 postmercado 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

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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.

Existen raros reportes de bloqueo auriculoventricular de segundo grado o tercer grado, en pacientes con enfermedad cardiaca 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 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.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 m<sup>2</sup> 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 Cmax en el segundo y tercer trimestre, manteniendo el estado estacionario.

En posparto tiene una farmacocinética lineal.

#### **Vía de administración: oral**

Condición de venta: Venta con fórmula médica

#### **Norma Farmacológica 4.1.3.0.N30**

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

En cuanto a los resultados del estudio de bioequivalencia del producto Loparta® 50 (Lopinavir 40 mg / Ritonavir 10 mg gránulos en sachet) están dentro de los rangos de aceptación de bioequivalencia

#### **3.1.5.2 VICKZZZ® DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 50 MG CAPSULAS**

Expediente : 20228058

Radicado : 20221094537 / 20241056734

Fecha : 08/03/2024

Interesado : PROCTER & GAMBLE COLOMBIA LTDA

Composición: Cada cápsula blanda contiene 50 mg de difenhidramina clorhidrato

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

#### **Indicaciones:**

Antihistamínico coadyuvante en el manejo de:

- Reacciones alérgicas como prurito, rash, urticaria, rinitis y conjuntivitis alérgica.
- Cinetosis y trastornos vestibulares.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
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. 2023011422 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 SEM numeral 3.1.5.3, para continuar con la aprobación de estos puntos para el producto de la referencia.

1. Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
2. Información para Prescribir versión v.1.0, allegado mediante radicado No. 20241056734

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2023, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada cápsula blanda contiene 50 mg de difenhidramina clorhidrato

**Forma farmacéutica:** Cápsula blanda

**Indicaciones:**

**Antihistamínico coadyuvante en el manejo de:**

- Reacciones alérgicas como prurito, rash, urticaria, rinitis y conjuntivitis alérgica.
- Cinetosis y trastornos vestibulares.

**Contraindicaciones:**

**No se utilice si es alérgico a la difenhidramina. No se utilice con otros antihistamínicos de estructura química similar, incluidos los que se usan para la piel y en medicamentos para la tos y el resfriado.**

**Precauciones y advertencias:**

- Consulte a un médico antes de usarlo ya que los antihistamínicos requieren considerable precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho (una forma de aumento de la presión del ojo), úlcera péptica, estenosis, obstrucción piloro-duodenal, hipertrofia prostática (agrandamiento de la próstata), dificultad para orinar u obstrucción del cuello de la vejiga, hipertiroidismo, enfermedad cardiovascular o hipertensión. Así mismo, si tiene problemas respiratorios como enfisema, asma, bronquitis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- No debe utilizarse en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Uso en edad avanzada (aproximadamente 60 años o más): Es más probable que los antihistamínicos causen mareos, sedación e hipotensión en pacientes de edad avanzada. La posología debe ajustarse en pacientes que padezcan insuficiencia renal y hepática.
- La difenhidramina como todos los antihistamínicos H1 no debería usarse en niños salvo en casos excepcionales. En los infantes las reacciones neurológicas pueden ser graves llegando a convulsiones.
- No conduzca ni maneje maquinaria si experimenta somnolencia o sedación, mareos o visión borrosa.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Puede causar somnolencia marcada. El alcohol, los sedantes y los tranquilizantes pueden aumentar el efecto de la somnolencia.
- Este medicamento contiene Azul N°1, que puede producir reacciones alérgicas.
- En caso de sobredosis solicitar asistencia médica o contactar al centro de toxicología más cercano.

**Reacciones adversas:**

- **General:** Urticaria, exantema, transpiración excesiva, sequedad de boca y mucosas (nariz y garganta).
- **Sistema cardiovascular:** Hipotensión, palpitaciones, taquicardia, extrasístoles.
- **Sistema nervioso:** Sedación, somnolencia, mareo, ataxia, alteración de la coordinación, fatiga, confusión, cefalea, inquietud, excitación, nerviosismo, temblor, irritabilidad, insomnio, euforia, parestesia, visión borrosa, diplopía, vértigo, convulsiones.
- **Sistema gastrointestinal:** Malestar epigástrico, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento.
- **Sistema genitourinario:** Dificultad para orinar, retención urinaria.
- **Sistema respiratorio:** Engrosamiento de las secreciones bronquiales, opresión en el pecho o la garganta y sibilancias, congestión nasal.

Los síntomas de una sobredosis pueden incluir lo siguiente: somnolencia, hiperpirexia y efectos anticolinérgicos. Con dosis más altas, se produce prolongación del intervalo QT y, particularmente en niños, síntomas de excitación del SNC que incluyen insomnio, nerviosismo, temblores y convulsiones elíptiformes. En caso de sobredosis masiva, puede producirse coma o colapso cardiovascular.

**Interacciones:**

- Cuando se utilice este producto debe evitarse ingerir bebidas alcohólicas, pues difenhidramina clorhidrato tiene efectos aditivos con el alcohol y otros depresores del sistema nervioso central.
- Consulte con su médico o farmacéutico antes de usar si usted está tomando otros medicamentos como hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, etc.
- Los inhibidores de la MAO prolongan e intensifican los efectos anticolinérgicos (sedantes) de los antihistamínicos.
- Evítese el uso concomitante con los siguientes medicamentos: azelastina nasal, ipratropio oral o inhalado, levosulpirida, tiotropio.
- La difenhidramina puede disminuir los efectos farmacológicos de los siguientes medicamentos: inhibidores de la acetilcolinesterasa, betahistina, codeína, agentes procinéticos, levosulpirida.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y grupo etario:**

La dosis debe ser individualizada, de acuerdo a las necesidades y a las respuestas propias del paciente, debe observarse la evolución de la enfermedad para estar seguros que la dosis determinada es la adecuada.

**Adultos:** 50 mg, 3-4 veces al día.

- **No exceder la dosis establecida o frecuencia de dosificación.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Vía oral.

**Condición de venta: Con fórmula facultativa.**

**Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10**

**Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión v.1.0, allegado mediante Radicado No. 20241056734.**

### **3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**

#### **3.1.6.1 ERLEADA® TABLETAS RECUBIERTAS 240 MG**

Expediente : 20254463  
Radicado : 20231121614 / 20231337763  
Fecha : 21/12/2023  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 240 mg de apalutamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

ERLEADA® es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés).

Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm- CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT  $\leq$  10 meses.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023010428 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.8, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto CCDS 24 de octubre 2022, allegado mediante radicado No. 20231121614
- Información para Prescribir Versión CCDS 24 de octubre 2022, allegado mediante radicado No. 20231121614

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023, numeral 3.1.6.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

farmacológica de la nueva concentración del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 240 mg de apalutamida

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:**

**ERLEADA®** es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés).

Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm- CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT  $\leq$  10 meses.

**Contraindicaciones:**

**ERLEADA®** está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas (ver sección **EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo**). Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Precauciones y Advertencias:**

**Caídas y fracturas**

Monitorear y manejar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas y considerar el uso de terapias dirigidas a hueso.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado de pacientes con nmCRPC, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentaron una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Se reportaron caídas en el 15.6% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 9.0% de los sujetos tratados con placebo. Evalúe a los pacientes por fracturas y riesgo de caídas. En TITAN, un estudio aleatorizado de pacientes con mCSPC, ocurrieron fracturas no patológicas en el 6% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

**Enfermedad cardíaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos**

Se presentó enfermedad cardíaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo eventos que conllevaron a la muerte en pacientes tratados con ERLEADA®. Monitoree los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica y de los trastornos cerebrovasculares isquémicos. Optimice el manejo de los factores de riesgo, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En SPARTAN, un estudio aleatorizado, ocurrió enfermedad cardíaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado, TITAN, ocurrió enfermedad cardíaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0.5%) tratados con ERLEADA® y 2 pacientes (0.2%) tratados con placebo murieron por enfermedad cardíaca isquémica.

En el estudio SPARTAN, con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo, se presentaron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 1% de los pacientes tratados con placebo (ver sección Reacciones Adversas). En el estudio TITAN, los trastornos cerebrovasculares isquémicos se presentaron en una proporción similar de pacientes en el grupo con ERLEADA® (1.5%) y en el grupo con placebo (1.5%). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0.2%) tratados con ERLEADA® y ningún paciente tratado con placebo murieron por un trastorno cerebrovascular isquémico.

Los pacientes con antecedentes de angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los seis meses de la aleatorización fueron excluidos de los estudios SPARTAN y TITAN.

#### Convulsiones

Discontinuar permanentemente ERLEADA® en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

En dos estudios aleatorizados, SPARTAN y TITAN, cinco sujetos (0.4%) tratados con ERLEADA® y dos sujetos (0.2%) tratados con placebo experimentaron una convulsión. En estos estudios, los sujetos con antecedentes de convulsiones o con factores que predisponen a las convulsiones fueron excluidos. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la administración de ERLEADA® a pacientes que experimentaron una convulsión.

#### Reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés)

Son raros los casos reportados posteriores a la comercialización de SCAR (incluyendo reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés] y Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica [SSJ/NET], que pueden poner en peligro la vida o provocar la muerte, con inhibidores de los receptores de andrógenos, incluyendo ERLEADA®. No se reportó SCAR en los ensayos clínicos de TITAN y SPARTAN. Discontinuar ERLEADA® de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de SCAR (ver sección Reacciones adversas – Datos posteriores a la comercialización).

#### Embarazo, Lactancia y Fertilidad

##### Embarazo

ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal cuando se

administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de ERLEADA® durante el embarazo.

#### Anticoncepción

ERLEADA® puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA® (ver sección EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo).

#### Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

#### Fertilidad

Basado en estudios en animales, ERLEADA® puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo (ver sección INFORMACIÓN NO CLÍNICA).

#### Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de ERLEADA® en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que ERLEADA® afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

#### Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

#### Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. La mediana de la duración de la exposición fue 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron ERLEADA® y de 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 15\%$ ) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con mayor frecuencia ( $\geq 2\%$ ) en el grupo de ERLEADA® fueron artralgia, fatiga, erupción, hipertensión y sofocos.

Diez pacientes (2%) que fueron tratados con ERLEADA® y 16 pacientes (3%) tratados con placebo murieron a causa de eventos adversos (dentro de los 30 días de la última dosis). Se discontinuó ERLEADA® debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más comúnmente por erupción (2%).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en TITAN que ocurrieron con un incremento absoluto de la frecuencia  $\geq 2\%$  en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=524		Placebo N=527	
Reacción adversa	Categoría de frecuencia <sup>a</sup>	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración</b>					
Fatiga <sup>c</sup>	Muy frecuente	19.7	1.5	16.7	1.1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>					
Artralgia <sup>c</sup>	Muy frecuente	17.4	0.4	14.8	0.9
Espasmo muscular	Frecuente	3.1	0	1.9	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Erupción cutánea <sup>b</sup>	Muy frecuente	27.9	6.3	8.9	0.8
Prurito	Muy frecuente	10.7	0.2	4.6	0.2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Disgeusia	Frecuente	3.2	0	0.6	0
Trastornos cerebrovasculares isquémicos <sup>a</sup>	Frecuente	1.5	0.6	1.5	0.2
Convulsión	Poco frecuente	0.6	0.2	0.4	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Hipercolesterolemia	Frecuente	4.6	0.4	0.8	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.4	0.6	1.3	0.4
<b>Trastornos cardíacos</b>					
Cardiopatía isquémica <sup>d</sup>	Frecuente	4.4	2.3 <sup>e</sup>	1.5	0.6 <sup>e</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>					
Sofocos	Muy frecuente	22.7	0	16.3	0
Hipertensión	Muy frecuente	17.7	8.4	15.6	9.1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Diarrea	Frecuente	9.4	0.2	6.1	0.2
<b>Trastornos endocrinos</b>					
Hipotiroidismo <sup>f</sup>	Frecuente	6.5	0	1.1	0

a La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.

b. Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción pruriginosa, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción por

fármacos, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.

c. De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.

d. Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis de la arteria coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, troponina incrementada, isquemia de miocardio.

e. Incluye grados 3-5

f. Incluye hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de tri-yodotironina.

g. Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular

isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral.

En el análisis final del estudio con una mediana de duración del tratamiento de 39 meses, no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

#### Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CRPC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían nm-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 15\%$ ) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia ( $\geq 2\%$ ) en el grupo de ERLEADA® fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. En el momento del análisis, el 23.6% de los sujetos todavía estaba con ERLEADA®.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto  $\geq 2\%$  en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y raros ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de frecuencia descendente.

#### Tabla 2: Reacciones adversas debido a ERLEADA® en SPARTAN

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=803		Placebo N=398	
Reacción Adversa	Categoría de frecuencia <sup>a</sup>	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>					
Fatiga <sup>e</sup>	Muy frecuente	30.4	0.9	21.1	0.3
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>					
Artralgia <sup>e</sup>	Muy frecuente	15.9	0	7.5	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Erupción cutánea <sup>b</sup>	Muy frecuente	24.7	5.2	6	0.3
Prurito <sup>e</sup>	Frecuente	6.2	0.2	1.5	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Trastornos cerebrovasculares isquémicos <sup>f</sup>	Frecuente	4.0	1.6	1.0	0.8
Convulsión	Poco frecuente	0.2	0	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>					
Hipercolesterolemia	Frecuente	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.5	0.6	0.8	0.3
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento</b>					
Caída <sup>e</sup>	Muy frecuente	15.6	1.7	9.0	0.8
Fractura <sup>e</sup>	Muy frecuente	11.7	2.7	6.5	0.8
<b>Investigaciones</b>					
Disminución de peso <sup>e</sup>	Muy frecuente	16.1	1.1	6.3	0.3
<b>Desórdenes endocrinos</b>					
Hipotiroidismo <sup>d</sup>	Frecuente	8.1	0	2.0	0

a. La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.

b. Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.

c. Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartílago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de tibia.

d. Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.

e. De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.

f. Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto

Acta No. 08 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cerebral e isquemia cerebral. La adición de reacciones adversas se basó en los datos del análisis final con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo.

#### **Erupción cutánea**

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, la erupción cutánea asociado con ERLEADA® se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 8% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de ERLEADA® (6%) frente al placebo (0.5%). No se reportaron eventos de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), necrólisis epidérmica tóxica (NET), o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en estudios clínicos.

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 83 días de tratamiento con ERLEADA® y se resolvió dentro de una mediana de 78 días desde la aparición de la erupción en el 78% de los sujetos. La erupción generalmente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos, y el 19% de los sujetos recibió corticosteroides sistémicos. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 14% (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). De los pacientes que discontinuaron la dosis, el 59% experimentó recurrencia de la erupción al reintroducir ERLEADA®. La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con ERLEADA® en el 7% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

#### **Hipotiroidismo**

En los datos combinados de dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, se reportó hipotiroidismo en el 8% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo reacciones adversas de grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 30% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de ERLEADA® y en el 3% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis (ver sección INTERACCIONES - Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos).

#### **Datos posteriores a la comercialización**

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy frecuente	$\geq 1/10$ ( $\geq 10\%$ )
Frecuente	$\geq 1/100$ y $< 1/10$ ( $\geq 1\%$ y $< 10\%$ )
Poco frecuente	$\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ( $\geq 0.1\%$ y $< 1\%$ )
Rara	$\geq 1/10000$ y $< 1/1000$ ( $\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$ )
Muy rara	$< 1/10000$ , incluyendo informes aislados ( $< 0.01\%$ )
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basado en las tasas de reportes espontáneos.

**Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con Apalutamida**

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia calculada de tasas de reportes espontáneos <sup>a</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Disminución del apetito	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>a</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos <sup>a,b</sup>	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica <sup>b</sup>	Rara

- La reacción adversa no fue identificada de los ensayos clínicos y se desconocía la frecuencia. La frecuencia se calcula mediante la “Regla de 3”.
- Ver sección Advertencias y Precauciones
- Las tasas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización se basan en la exposición estimada de persona- años de tratamiento

#### Sobredosis

Se desconoce antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. No se observaron toxicidades por limitación de la dosis a 480 mg diarios (el doble de la dosis diaria recomendada).

Es aconsejable contactar a un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

#### Tratamiento

En el caso de una sobredosis, interrumpir ERLEADA®, tome medidas generales de soporte hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

#### Interacciones:

##### Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la C<sub>max</sub> de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de ERLEADA® como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la C<sub>max</sub> en

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

#### Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la  $C_{m\acute{a}x}$  de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de ERLEADA® como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

#### Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado in vivo. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la  $C_{m\acute{a}x}$  en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

#### Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

#### Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

#### Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios in vitro mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En humanos, ERLEADA® es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). ERLEADA® no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con ERLEADA®.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia.

#### Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en C<sub>máx</sub>. (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

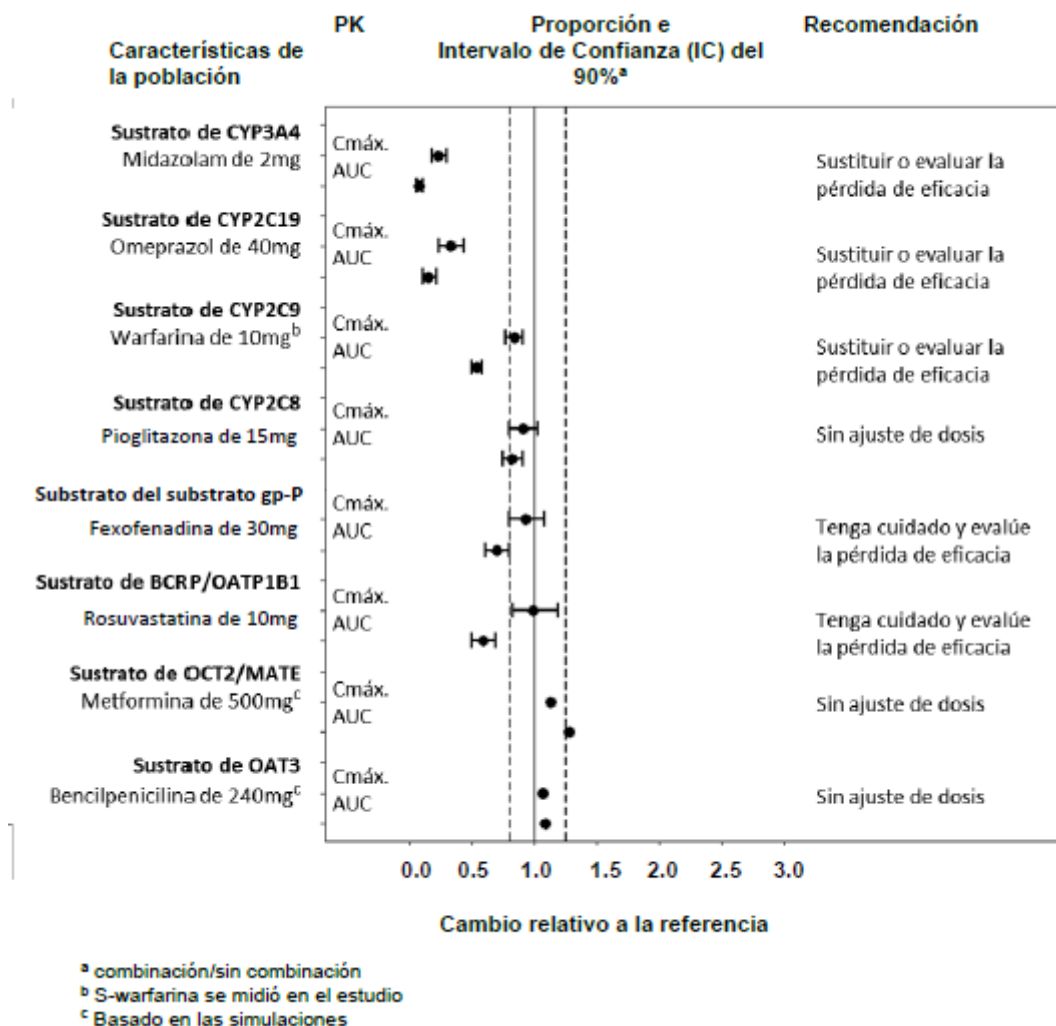
Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó in vitro la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

#### Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés)

En los sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) co-administrado con apalutamida, los datos de la PK indicaron que la apalutamida no tuvo efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Figura 1: Efectos de ERLEADA® sobre otros medicamentos**



## Poblaciones Especiales

### Pediatría

La seguridad y la efectividad de ERLEADA® en niños no han sido evaluadas.

### Ancianos (65 años y mayores)

De los 1327 sujetos que recibieron ERLEADA® en estudios clínicos, el 19% de los sujetos tenían menos de 65 años, 41% de los sujetos tenía 65 años a 74 años y el 40% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

### Insuficiencia renal

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha realizado un estudio dedicado a la insuficiencia renal para ERLEADA®. Basado en el análisis farmacocinético poblacional usando datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) y sujetos sanos, no se observó diferencia significativa en la exposición sistémica en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada preexistente (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) en comparación con los sujetos con función renal normal basal (TFGe  $\geq$  90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal (TFGe  $\leq$  29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas).

#### Insuficiencia hepática

Un estudio dedicado a la insuficiencia hepática comparó la exposición sistémica de apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada (Child-Pugh Clase A o B, respectivamente) frente a sujetos sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida fue similar en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas).

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

#### Posología

La dosis recomendada de ERLEADA® es 240 mg (cuatro tabletas recubiertas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas recubiertas enteras. ERLEADA® se puede tomar con o sin alimentos.

#### Administración

ERLEADA® se debe administrar por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Ingerir las tabletas enteras.

#### Métodos alternativos de administración

Dispersar las tabletas de 240 mg en agua y administrar con bebidas no gaseosas o alimentos blandos

Para los pacientes que no pueden ingerir la tableta entera, la dosis recomendada de una tableta de ERLEADA® 240 mg se puede dispersar en agua sin gas y luego mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible de la siguiente manera:

1. Colocar la tableta entera de ERLEADA® 240 mg en una taza. No triturar ni partir la tableta.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Agregar aproximadamente 2 cucharaditas (10 ml) de agua sin gas para asegurarse de que la tableta esté completamente en el agua.
3. Esperar 2 minutos hasta que la tableta se rompa y se extienda, luego revolver la mezcla.
4. Agregar 6 cucharaditas o 2 cucharadas (30 ml) de una de las siguientes bebidas no gaseosas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible y revuelva la mezcla.
5. Ingerir la mezcla inmediatamente.
6. Enjuagar la taza con suficiente agua para asegurarse de tomar toda la dosis y beberla inmediatamente.

No guarde la mezcla de medicamento/alimento para su uso posterior (ver sección Propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas).

Administrar la tableta de 240 mg a través de un tubo de alimentación

La tableta de ERLEADA® 240 mg se puede administrar a través de una sonda de alimentación nasogástrica (sonda NG) de 8 French o mayor de la siguiente manera:

1. Colocar una tableta de 240 mg en el cilindro de la jeringa (use al menos una jeringa de 20 ml) y extraer 10 ml de agua sin gas en la jeringa.
2. Esperar 10 minutos y luego agitar vigorosamente para dispersar completamente el contenido.
3. Administrar inmediatamente a través de la sonda de alimentación NG.
4. Vuelva a llenar la jeringa con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos de la tableta en la jeringa o la sonda de alimentación.

#### Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad  $\geq$  Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a  $\leq$  Grado 1 o grado original, luego reanude con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

#### Dosis omitida(s)

Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas recubiertas adicionales para compensar la dosis omitida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto CCDS 24 de octubre 2022, y la información para prescribir Versión CCDS 24 de octubre 2022, allegados mediante Radicado No. 20231121614.

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo*: en condiciones de ayunas (Parte 1) y el efecto de la administración del medicamento con y sin alimentos (Parte 2), del producto Erleada® Apalutamida 240 mg Tabletas recubiertas, fabricado por Catalent Pharma Solutions, con domicilio en 1100 Enterprise Drive, Winchester, 40391 Kentucky (KY), (Estados Unidos de América), frente al producto de referencia Erleada® Apalutamida 60 mg Tabletas recubiertas, fabricado por Janssen Ortho LLC, con domicilio en State Road 933 Km 0.1 Mamey Ward, Gurabo, P.R. 00778. Gurabo, (Puerto Rico).

### 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1 THERALITE® 300 mg

Expediente : 20005911  
Radicado : 20201192653  
Fecha : 20/10/2020  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de carbonato de litio

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre posología para el producto Carbonato de Litio tabletas 300 mg.

**CONCEPTO:** Una vez revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

#### Dosificación

##### General

La dosis debe ser individualizada dependiendo de los niveles de litio séricos y la respuesta clínica. La dosis necesaria para mantener los niveles séricos de litio dentro del rango terapéutico varía de paciente a paciente. La dosis mínima efectiva debe ser buscada y mantenida.

Tratamiento de los episodios agudos hipomaniacos y maniacos de los trastornos bipolares: la dosis usual inicial es 600 mg dos veces al día (1200 mg/día) con incrementos lentos de 200 a 600 mg hasta que se obtenga una respuesta óptima. La dosis necesaria puede variar de paciente a paciente. Los niveles de litio sérico deben ser monitorizados y

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

no deben exceder 1.5 mmol/L. Una vez que el control clínico es alcanzado, la dosis debe reducirse a la dosis profiláctica.

Tratamiento profiláctico de trastornos bipolares, depresión unipolar recurrente y control del comportamiento agresivo o auto-mutilante: la dosis usual es de 600 a 1200 mg diarios, en una o dos tomas. La dosis necesaria puede variar de paciente a paciente. Como regla general, los niveles de litio sérico deben mantenerse en un rango de 0.5 a 1.0 mmol/L y no deben exceder 1.5 mmol/L.

Los niveles óptimos de litio sérico de mantenimiento podrían variar de paciente a paciente.

Los niveles de litio sérico deben medirse desde el cuarto día a un máximo de siete días después de comenzar el tratamiento. Para medir el nivel de litio sérico, las muestras de sangre se deben obtener 12 o 24 horas después de la dosis previa de litio, justo antes de la próxima dosis, para medir el nivel mínimo de litio sérico.

Los niveles de litio sérico deben entonces monitorearse semanalmente hasta que se alcance la estabilización. Una vez estabilizado el nivel de litio sérico, el período entre las mediciones subsecuentes se puede incrementar gradualmente pero normalmente no debe exceder los 2 a 3 meses. Se deben realizar mediciones adicionales cada vez que se modifique la dosis, si se desarrolla una enfermedad intercurrente, signos de recaída maníaca o depresiva, si hay cambios en la ingesta de sodio o de líquidos, o si aparecen signos de toxicidad por litio.

Cuando se cambia a otra preparación de litio, se deberán verificar primero los niveles de litio sérico, y debe comenzarse con dosis diarias lo más cercanas posibles a las de la otra preparación de litio. Como la biodisponibilidad varía de un producto a otro (particularmente en los preparados de liberación lenta o prolongada), un cambio en el producto debe tomarse como si fuese el inicio de un nuevo tratamiento.

## **POBLACIONES ESPECIALES**

**Niños** No se recomienda el uso en niños.

### **Ancianos**

Los pacientes ancianos, o aquellos que pesen menos de 50 kg, con frecuencia requieren dosis de litio menores para alcanzar los niveles terapéuticos de litio sérico (ver sección Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones). Se recomiendan dosis iniciales de 200 mg a 400 mg. Es habitual aumentar la dosis entre 200 y 400 mg cada 3 a 5 días. Se pueden necesitar dosis diarias totales de 800 a 1800 mg para alcanzar niveles de litio eficaces en sangre de 0.8 a 1.0 mmol/L, (ver precauciones y advertencias).

Para profilaxis, la dosis necesaria para alcanzar un nivel de litio en sangre de 0.4 a 0.8 mmol/L es por lo general de entre 600 a 1200 mg/día.

### **Deterioro renal**

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada tratados con litio, los niveles de litio sérico deben ser monitoreados muy de cerca y la dosis debe ser ajustada para mantener los niveles de litio sérico dentro del rango recomendado. Ver sección Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones).

El litio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa. Ver sección Contraindicaciones.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **ADMINISTRACIÓN**

Los comprimidos no deben ser masticados o triturados. Los comprimidos deben tomarse todos los días a la misma hora. Si se olvidó tomar una dosis no debe tomarse una dosis doble.

#### **3.1.9.2 CARDIOXANE 500 mg POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE**

Expediente : 53057  
Radicado : 20211091369  
Fecha : 11/05/2021  
Interesado : Clinigen Health Care Limited - Tecnofarma Colombia S.A.S. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada vial contiene dexrazoxane clorhidrato equivalente a dexrazoxane base 500 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Cardioprotección en pacientes tratados con doxorubicina y epirubicina

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la posología para el producto Dexrazoxane Clorhidrato equivalente a Dexrazoxane base 500 mg

**CONCEPTO:** Una vez revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

**Dosificación**

#### **POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Dexrazoxano se administra en perfusión intravenosa corta (15 minutos), aproximadamente 30 minutos antes de la administración de antraciclinas, con una dosis igual a 10 veces la dosis equivalente de doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirubicina.

Por lo tanto, se recomienda que dexrazoxano se administre a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup> cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la doxorubicina de 50 mg/m<sup>2</sup> o de 600 mg/m<sup>2</sup> cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la epirubicina de 60 mg/m<sup>2</sup>.

**Poblaciones Especiales:**

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (clearance de creatinina <40mL/min), la dosis de dexrazoxano debe reducirse al 50%.

**Insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática, se debe mantener la proporción de dosificación de 10:1 entre dexrazoxano/antraciclina. La proporción de la

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosis debe mantenerse; es decir, si la dosis de antraciclina se reduce, la dosis de dexrazoxano debe reducirse consecuentemente.

**Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cardioxane en niños de 0 a 18 años.**

**Pacientes geriátricos (de 65 años o mayores):** No se han realizado estudios clínicos que compararan la eficacia o la seguridad de dexrazoxano en pacientes geriátricos con pacientes más jóvenes. Sin embargo, en general, se requiere precaución al tratar a pacientes mayores debido a la mayor frecuencia de utilización de otros productos medicinales, tasas más elevadas de enfermedades concomitantes y posible disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca.

El método de administración de dexrazoxano es por vía intravenosa y por infusión breve (15 min), que sólo debe ser llevado a cabo por personal entrenado.

Véanse las instrucciones para la reconstitución y dilución del producto medicinal antes de la administración.

### 3.1.9.3 ADENOCOR® INYECTABLE 3 MG/ML.

Expediente : 208707  
Radicado : 20221133667  
Fecha : 05/07/2022  
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 3 mg de adenosina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la posología para el producto Adenosina Solución inyectable 3 mg/ml.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

#### Dosificación

#### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La información de seguridad presentada se refiere a las instrucciones de uso, a continuación:

#### GENERAL

**Bolo de Adenosina: (6 mg/2 ml)**

**Adenocor® sólo debe emplearse en medio hospitalario donde se disponga de equipo de monitoreo electrofisiológico y reanimación cardiorrespiratoria, dispuesto para su**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

utilización inmediata. Debe administrarse en bolo intravenoso rápido, de acuerdo con el esquema de dosificación ascendente abajo indicado.

Para garantizar que la solución alcance la circulación sistémica, adminístrese directamente en una vena o a través de un catéter intravenoso. Si se administra a través de un catéter intravenoso, debe inyectarse lo más proximal posible, seguido de un lavado rápido con solución salina. Adenocor® sólo debe usarse cuando existen equipos de monitoreo cardíaco. Los pacientes en los que se produce bloqueo aurículo ventricular de grado alto a una determinada dosis, no deben recibir incrementos ulteriores de la dosis.

#### Infusión de adenosina (30 mg/10 ml)

El uso de adenosina está indicado de forma intrahospitalaria exclusivamente, se debe administrar siguiendo las mismas precauciones que se siguen con la administración para prueba de esfuerzo, en un centro que disponga de monitorización cardíaca y reanimación cardiorespiratoria.

Durante la administración IV de adenosina (adenosina 30 mg/10 ml) se debe mantener un control electrocardiográfico continuo, por riesgo de arritmias que amenacen la vida, así como monitoreo de la frecuencia cardíaca y tensión arterial cada minuto.

#### Bolo de Adenosina (adenosina 6 mg/2 ml)

##### Adultos:

- Dosis inicial: 3 mg administrados en forma de bolo intravenoso rápido (inyección de 2 segundos), seguido de un lavado rápido con solución salina.
- Segunda dosis: en el caso de que la primera dosis no detenga la taquicardia supraventricular en 1 ó 2 minutos, administrar 6 mg en forma de bolo intravenoso rápido, seguido de un lavado rápido con solución salina.
- Tercera dosis: en el caso de que la segunda dosis no detenga la taquicardia supraventricular en 1 ó 2 minutos, administrar 12 mg en las mismas condiciones.

No se recomiendan dosis superiores o adicionales.

Niños: no se han realizado estudios controlados en población pediátrica. El nivel de evidencia no es suficiente para recomendar una posología.

Ancianos: véanse dosis recomendadas en adultos.

Alteraciones hepáticas / renales: como la adenosina no requiere de la función hepática o renal para su activación o inactivación, no es esperada la alteración de la eficacia o la tolerancia, en caso de insuficiencia hepática y/o renal.

#### Dosis en casos específicos:

- Dosis terapéutica para prevención y manejo del Fenómeno de No- Reflujo en pacientes con Síndromes Coronarios Agudos sometidos a Intervención Coronaria Percutánea (ICP) con angioplastia y/o colocación de stent, para mejorar el flujo coronario y reducir el tamaño del infarto:
  - Intracoronaria: 400-600 µcg en bolos durante la ICP
  - Intravenosa 70 mg/kg/min IV por 3 horas, durante y después de la ICP

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Dosis diagnóstica para ayuda en el diagnóstico de taquicardias supraventriculares de complejos anchos o estrechos o aumento de sensibilidad en la respuesta de estudios electrofisiológicos endocavitarios:**
  - **La posología ascendente usada para la Reversión rápida a ritmo sinusal normal de taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluyendo las asociadas con vías de conducción accesorias (síndrome de Wolff- Parkinson-White) podrá administrarse hasta obtener la suficiente información diagnóstica.**

#### **Dosis diagnóstica de adenosina en infusión (adenosina 30 mg/10 ml)**

El uso de adenosina en infusión (30 mg/10 ml), está indicado de forma intrahospitalaria exclusivamente, se debe administrar siguiendo las mismas precauciones que se tienen con la administración para prueba de esfuerzo, en un centro que disponga de monitorización cardíaca y reanimación cardiorespiratoria.

#### ➤ **Adultos:**

Adenosina en infusión (adenosina 30 mg/10 ml) se debe administrar sin diluir como infusión continua intravenosa a dosis de 140 mcg/kg/min por seis minutos por bomba de infusión. Se deben utilizar vías venosas separadas para la infusión de adenosina y el medio de contraste radionuclear, con el fin de evitar un efecto de bolo de adenosina.

El medio de contraste radionuclear se debe administrar después de 3 minutos de la infusión de adenosina 30 mg/10 ml, para asegurar el tiempo suficiente para que el flujo sanguíneo coronario máximo se presente. El protocolo vasodilatador óptimo es conseguido dentro de los seis minutos de la infusión de adenosina.

Con el fin de evitar un efecto de bolo de adenosina, se debe monitorizar la presión arterial en el brazo opuesto a la infusión.

La tabla a continuación sirve de guía para el ajuste de la tasa de infusión de adenosina sin diluir (adenosina 30 mg/10 ml) según el peso del paciente (dosis total 0.84 mg/kg)

<b>Peso (kg)</b>	<b>Tasa de infusión (ml /min)</b>
45 -49	2.1
50 -54	2.3
55 -59	2.6
60 -64	2.8
65 -69	3.0
70 -74	3.3
75 -79	3.5
80 -84	3.8
85 -89	4.0
90 -94	4.2
95 -99	4.4
100 - 104	4.7

#### **Población pediátrica:**

**La eficacia y seguridad de adenosina en pacientes pediátricos de 0 – 18 años no ha sido establecida**

### 3.1.13 Unificaciones

#### 3.1.13.1 EXTRACTO DE GLUCÓSIDOS ANTRAQUINÓNICOS DE RHEUM OFFICINALE (RUIBARBO) + ÁCIDO SALICÍLICO

Expediente : 20260109  
Radicado : 20231203808  
Fecha : 1/08/2023  
Interesado : BIG MEDICAL S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada 100 mL de solución contiene 1g de ácido salicílico + 5g de extracto de ruibarbo

Forma farmacéutica: Solución bucal

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, solicita hacer una consulta y evaluación farmacológica a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, para el producto DOLPACK® AFTAS –SOLUCION BUCAL, lo anterior para dar continuidad al estudio de concesión de registro sanitario del producto en referencia.

a) Sírvase aclarar la siguiente situación:

En la norma farmacológica 13.2.2.0.N80. PRINCIPIO ACTIVO: RUIBARBO + ÁCIDO SALICÍLICO FORMA FARMACEUTICA SOLUCIÓN BUCAL CONCENTRACION 5 % + 1%.
--

-¿Cuál es el principio activo del RUIBARBO y concentración aprobada?

-¿Cuál es la presentación aprobada en las normas farmacológicas para el ruibarbo (Polvo, Extracto, tintura (Decreto 1156 de 2018 Artículo 18 numeral 18.1.3))?

b) Se informa que en el mercado existen vigentes los siguientes productos, los cuales no están en concordancia con la norma farmacológica vigente, pues en ella no indica que es un extracto de ruibarbo de 5g en 100mL y tampoco indica que tenga 5g de 1-8 HIDROXIANTRAQUINONA en 100mL como se presenta en uno de los casos:

PRODUCTOS VIGENTES	
1	PYRALVEX SOLUCION ORAL, expediente 19965319 estado de registro Vigente, INVIMA 2019M-0006183-R1 con condición de venta sin formula facultativa. Composición: 1-8 HIDROXIANTRAQUINONA (extracto de RUIBARBO) 5g + ÁCIDO SALICÍLICO 1 g, en 100 mL. Forma farmacéutica SOLUCIÓN vía de administración BUCAL.
2	EPITEN® LOCION TOPICA EXTERNA EXPEDIENTE No.: 20008474 estado vigente INVIMA 2020M-0010842-R1. Condición de venta sin formula facultativa. Composición

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

EXTRACTO FLUIDO (1:1) RUIBARBO (RHEUM PALMATUM) 5 g + ACIDO SALICILICO 1 g en 100mL Vía de administración tópica externa

c. Conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras), para el producto Ácido salicílico 1g/100mL+ Extracto de ruibarbo 5g/100mL.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **EXTRACTO DE GLUCÓSIDOS ANTRAQUINÓNICOS DE RHEUM OFFICINALE (RUIBARBO)+ ÁCIDO SALICÍLICO**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:** Cada 100 ml de solución contienen extracto de glucósidos antraquinónicos de *Rheum officinale* (ruibarbo) 5 g + Ácido salicílico 1 g.

**Forma farmacéutica:** Solución bucal

**Indicaciones:**

Inflamaciones agudas y crónicas de mucosa orofaríngea.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

No debe emplearse en niños menores de 16 años de edad. Con la aplicación tópica del ácido salicílico existe un hipotético riesgo de inducir el síndrome de Reye. Hasta el momento el síndrome de Reye sólo se ha observado en niños tras la administración de dosis orales más altas de ácido salicílico y aspirina. No se han comunicado casos confirmados de síndrome de Reye en asociación con salicilatos tópicos.

**Precauciones y advertencias:**

Si se excede la frecuencia de aplicación, puede aparecer toxicidad por salicilatos. No exceda la frecuencia de aplicación descrita.

Pigmentación de los dientes, dentaduras postizas y prótesis dentales. Cada frasco debería ser usado por una sola persona.

**Advertencias sobre etanol**

Este medicamento contiene etanol, puede causar sensación de quemazón en la mucosa dañada

**Embarazo y lactancia:**

**Embarazo**

Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario/fetal. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Se debe tener precaución al prescribir a mujeres embarazadas.

**Lactancia**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los glucósidos antraquinónicos derivados del ruibarbo pueden excretarse en la leche materna. Sin embargo, se ignora si el medicamento a dosis terapéuticas o el ácido salicílico se excretan en la leche materna. La decisión de continuar con la lactancia o con el tratamiento con glucósido de antraquinona/ácido salicílico debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con glucósido de antraquinona/ácido salicílico para la mujer.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**  
No influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Vía de administración:**  
Bucal

**Dosificación:**  
Adultos (incluidos los ancianos) y mayores de 16 años: Aplíquese en la mucosa oral inflamada (tras retirar la dentadura postiza) tres o cuatro veces al día. No se enjuague la boca ni coma o beba inmediatamente después del uso de este producto.

Si los síntomas persisten después de 7 días, consulte a su médico o farmacéutico.

**Interacciones:**  
Dada la posible interferencia farmacológica (antagonismo, inactivación), no se recomienda el uso simultáneo o sucesivo de otros fármacos de aplicación buco gingival.

**Reacciones adversas:**

Las frecuencias que siguen están basadas en la siguiente convención:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )

Frecuente (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Rara (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Muy rara ( $< 1/10.000$ )

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Muy rara	Reacciones alérgicas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Exantema y urticaria.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Sensación de quemazón local transitoria en el lugar de aplicación*.
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Pigmentación temporal de los dientes o la mucosa bucal**.

\* Debido a la presencia de alcohol

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**\*\*Reversible con la interrupción del tratamiento**

**Condición de venta:**  
**Sin formula facultativa**

**Norma farmacológica:**  
**13.2.2.0.N80**

**Adicionalmente, se solicita corregir la norma farmacológica de la siguiente manera:**

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
EXTRACTO DE GLUCÓSIDOS ANTRAQUINÓNICOS DE <i>RHEUM OFFICINALE</i> (RUIBARBO) + ÁCIDO SALICÍLICO	SOLUCIÓN BUCAL	5g + 1g/100mL

### 3.1.13.2 LINCOMICINA

Expediente : 40743  
Radicado : 20211276944  
Fecha : 13/12/2021  
Interesado: : Pfizer S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el principio activo Lincomicina en forma farmacéutica solución inyectable; por cuanto, no se evidencian conceptos de aprobación en las actas de las Salas Especializadas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo LINCOMICINA en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

**Concentración:**  
Cada ampolla de 1 ml contiene 300 mg de lincomicina  
Cada ampolla de 2 ml contiene 600 mg de lincomicina

**Forma farmacéutica:**  
**Solución inyectable**

**Indicaciones:**  
**Infecciones causadas por gérmenes sensibles a la lincomicina.**

**Lincomicina está indicado en el tratamiento de infecciones graves debidas a cepas susceptibles de estreptococos, neumococos y estafilococos.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dentro de las infecciones graves sensibles a Lincomicina se encuentran:

**Adultos**

- Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus*.
- Neumonía por aspiración.
- Empiema (adquirido en la comunidad).
- Absceso pulmonar.
- Faringoamigdalitis estreptocócica aguda (grupo A).
- Infecciones bacterianas agudas de la piel y de sus estructuras.
- Osteomielitis.

**Niños mayores de 1 mes**

- Exacerbación aguda de la sinusitis bacteriana crónica.

Su uso debe reservarse para pacientes alérgicos a la penicilina u otros pacientes para quienes, a juicio del médico, el uso de penicilina no es apropiado. Debido al riesgo de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, antes de seleccionar lincomicina, el médico debe considerar la naturaleza de la infección y la idoneidad de otras alternativas.

Los procedimientos quirúrgicos indicados deben realizarse junto con la terapia antibacteriana.

Lincomicina se puede administrar concomitantemente con otros agentes antimicrobianos cuando esté indicado.

Lincomicina no está indicado en el tratamiento de infecciones bacterianas o virales menores.

Para reducir el riesgo de resistencia bacteriana y mantener la eficacia de Lincomicina y otros medicamentos antibacterianos, Lincomicina debe usarse solo para tratar o prevenir infecciones que provienen de bacterias susceptibles o que se tiene una sospecha fuerte que son causadas por ellas. Cuando se dispone de información sobre cultivo y susceptibilidad, se deben considerar al seleccionar o modificar la terapia antibacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patrones de susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a la lincomicina, clindamicina o a los componentes del producto. Pacientes con estados diarreicos. Utilización en el tratamiento de la meningitis, ya que los niveles alcanzados en el LCR son inadecuados. En pacientes con antecedentes de colitis asociada a antibióticos. Administración durante la lactancia. En recién nacidos durante el primer mes.

**Advertencias y precauciones:**

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existe riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo

#### Diarrea asociada a Clostridium difficile

Se ha informado diarrea asociada a Clostridium difficile (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la lincomicina, y su gravedad puede variar desde diarrea leve hasta colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y provoca un crecimiento excesivo de C. difficile.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxina aumentan la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe considerar DACD en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibacterianos. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que DACD ocurre más de dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma DACD, es posible que sea necesario suspender el uso continuo de antibacterianos no dirigidos contra C. difficile. Se deben instituir un manejo adecuado de líquidos y electrolitos, suplementos proteicos, tratamiento antibacteriano de C. difficile y evaluación quirúrgica según si está indicado.

#### Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas y reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática generalizada aguda y el eritema multiforme en pacientes que reciben tratamiento con Lincomicina. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción cutánea grave, se debe suspender Lincomicina y se debe iniciar la terapia adecuada.

#### Toxicidad del alcohol bencílico en pacientes pediátricos (síndrome de jadeo)

Lincomicina contiene alcohol bencílico como conservante.

El conservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos graves, incluido el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto normalmente liberan cantidades de alcohol bencílico que son sustancialmente más bajas que las reportadas en asociación con el "síndrome de jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada. En pacientes con insuficiencia hepática o renal puede provocar acidosis metabólica especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Los bebés prematuros y con bajo peso al nacer pueden tener más probabilidades de desarrollar toxicidad.

#### Inadecuado para su uso en meningitis.

Aunque la lincomicina parece difundirse hacia el líquido cefalorraquídeo, las concentraciones de lincomicina en el LCR pueden ser inadecuadas para el tratamiento de la meningitis.

## PRECAUCIONES

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **General**

La revisión de la experiencia hasta la fecha sugiere que un subgrupo de pacientes mayores con enfermedades graves asociadas puede tolerar peor la diarrea. Cuando Lincomicina está indicado en estos pacientes, se les debe controlar cuidadosamente para detectar cambios en el hábito intestinal.

Lincomicina debe prescribirse con precaución en personas con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Lincomicina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de asma o alergias importantes.

Ciertas infecciones pueden requerir incisión y drenaje u otros procedimientos quirúrgicos indicados además de la terapia antibacteriana.

El uso de Lincomicina puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no sensibles, particularmente levaduras. En caso de que se produzcan sobreinfecciones, se deben tomar las medidas adecuadas según lo indique la situación clínica. Cuando los pacientes con infecciones preexistentes por *Cándida* requieran tratamiento con Lincomicina, se debe administrar un tratamiento antimicótico concomitante.

La vida media sérica de la lincomicina puede prolongarse en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal grave se deberá realizar un ajuste posológico.

En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media sérica puede ser dos veces más larga que en pacientes con función hepática normal. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de disminuir la dosis y frecuencia de administración.

A los pacientes con insuficiencia renal grave y/o insuficiencia hepática se les debe administrar la dosis con precaución y se deben controlar las concentraciones séricas de lincomicina durante el tratamiento con dosis altas.

La lincomicina debe diluirse antes de la infusión intravenosa. Para infusión intravenosa, infunda durante al menos 60 minutos como se indica en la Sección dosis y administración. No administrar como bolo intravenoso. Se han producido reacciones cardiopulmonares graves a concentraciones y velocidades superiores a las recomendadas.

Es poco probable que prescribir Lincomicina en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada o de una indicación profiláctica proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

### **Información para pacientes**

Se debe advertir a los pacientes que los medicamentos antibacterianos, incluido Lincomicina, solo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. No tratan infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe Lincomicina para tratar una infección bacteriana, se debe informar a los pacientes que, aunque es común sentirse

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mejor al inicio del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente según las indicaciones. Saltarse dosis o no completar el ciclo completo de la terapia puede (1) disminuir la efectividad del tratamiento inmediato y (2) aumentar la probabilidad de desarrollar resistencia bacteriana y no podrán ser tratadas con Lincomicina u otros medicamentos antibacterianos en el futuro.

La diarrea es un problema común causado por los antibacterianos que generalmente termina cuando se suspende el antibacteriano. A veces, después de comenzar el tratamiento con un antibacteriano, los pacientes pueden desarrollar heces acuosas y con sangre (con o sin calambres estomacales y fiebre) incluso dos o más meses después de tomar la última dosis del antibacteriano. Si esto ocurre, los pacientes deben comunicarse con su médico lo antes posible.

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de la lincomicina.

No se encontró que la lincomicina fuera mutagénica en el ensayo de reversión de Ames Salmonella o en las células de pulmón de hámster chino V79 en el locus HGPRT. No indujo roturas en la cadena de ADN en células de pulmón de hámster chino V79, medidas mediante elución alcalina, ni anomalías cromosómicas en linfocitos humanos cultivados. In vivo, la lincomicina fue negativa en los ensayos de micronúcleos de ratas y ratones y no indujo mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en la descendencia de Drosophila macho. Sin embargo, la lincomicina provocó síntesis de ADN no programadas en hepatocitos de rata recién aislados.

No se observó deterioro de la fertilidad en ratas macho o hembra que recibieron dosis orales de 300 mg/kg de lincomicina (0,36 veces la dosis humana más alta recomendada en mg/m<sup>2</sup>).

**Embarazo**

Existen datos limitados del uso de lincomicina en mujeres embarazadas. Tras el seguimiento de hasta 7 años después del nacimiento, la progenie de 302 pacientes tratadas con lincomicina en diversas etapas del embarazo no reveló incrementos en las anomalías congénitas ni retraso en el desarrollo, en comparación con el grupo control.

En humanos, la lincomicina atraviesa la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas en el cordón umbilical que son aproximadamente el 25% de las concentraciones plasmáticas del fármaco en la madre. No se produce acumulación significativa en el líquido amniótico.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad sobre la reproducción.

No existen estudios suficientes y bien controlados con mujeres embarazadas. Por tanto, Lincomicina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.

**El alcohol bencílico puede atravesar la placenta.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Efectos teratogénicos:**

En un estudio con 60 mujeres embarazadas, las concentraciones séricas del cordón umbilical fueron aproximadamente el 25% de las concentraciones séricas maternas, lo que indica que la lincomicina atraviesa la placenta y no se produjo una acumulación sustancial en el líquido amniótico. La experiencia con 345 pacientes obstétricas que recibieron Lincomicina no reveló efectos nocivos relacionados con el embarazo.

No hubo evidencia de teratogenicidad cuando se administró lincomicina en la dieta a ratas Sprague Dawley preñadas durante el período de organogénesis importante en dosis de hasta 5000 mg/kg (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD], respectivamente, según la superficie corporal). comparación de áreas).

**Efectos no teratogénicos:** Los estudios de reproducción realizados en ratas a las que se les administró lincomicina oral en la dieta durante 2 semanas antes del apareamiento, durante el embarazo y la lactancia, no revelaron efectos adversos sobre la supervivencia de las crías desde el nacimiento hasta el destete en dosis de hasta 1000 mg/kg (1,2 veces la MRHD). basado en la comparación del área de superficie corporal) hasta 2 generaciones.

#### **Madres lactantes**

Se ha informado que la lincomicina aparece en la leche humana en concentraciones de 0,5 a 2,4 mcg/ml. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes debido a Lincomicina, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Este medicamento contiene alcohol bencílico.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

#### **Dosificación y grupo etario:**

##### **Dosis y administración**

Si se produce diarrea significativa durante el tratamiento, se debe suspender Lincomicina.

##### **Intramuscular:**

**Adultos: infecciones graves: 600 mg (2 ml) por vía intramuscular cada 24 horas. Infecciones más graves: 600 mg (2 ml) por vía intramuscular cada 12 horas.**

**Pacientes pediátricos mayores de 1 mes de edad: Infecciones graves: una inyección intramuscular de 10 mg/kg cada 24 horas. Infecciones más graves: una inyección intramuscular de 10 mg/kg cada 12 horas.**

##### **Intravenoso:**

**Adultos: La dosis intravenosa estará determinada por la gravedad de la infección. Para infecciones graves, se administran dosis de 600 mg de lincomicina (2 ml de Lincomicina) por 1 gramo cada 8 a 12 horas. Para infecciones más graves, es posible que sea necesario aumentar estas dosis. En situaciones que ponen en peligro la vida, se han administrado dosis intravenosas diarias de hasta 8 gramos. Las dosis intravenosas se administran en**

base a 1 gramo de lincomicina diluido en no menos de 100 ml de una solución adecuada y se infunden durante un período no inferior a una hora.

Estas dosis podrán repetirse tantas veces como sea necesario hasta el límite de la dosis diaria máxima recomendada de 8 gramos de lincomicina.

La dosis intravenosa se prepara tomando como base 1 g de lincomicina diluido en al menos 100 mL glucosa al 5%, glucosa al 5% con cloruro sódico al 0,9% o solución Ringer y administradas durante un período no inferior a 1 hora.

**NOTA:** Tras la administración del fármaco a una concentración y velocidad superiores a las recomendadas, se han producido reacciones cardiopulmonares graves

#### Dilución y velocidades de perfusión

Dosis	Volumen de solvente	Tiempo
600 mg	100 mL	1 hora
1 gramo	100 mL	1 hora
2 gramos	200 mL	2 horas
3 gramos	300 mL	3 horas
4 gramos	400 mL	4 horas

**Pacientes pediátricos mayores de 1 mes de edad:** se pueden infundir de 10 a 20 mg/kg/día, dependiendo de la gravedad de la infección cada 8 – 12 horas, y como se describe en la sección de “Dilución y velocidades de perfusión”.

**NOTA:** Se han producido reacciones cardiopulmonares graves cuando Lincomicina se ha administrado en una concentración y velocidad superiores a las recomendadas.

En infecciones causadas por estreptococos beta hemolíticos, el tratamiento debe mantenerse durante al menos 10 días.

#### Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con función renal alterada, la semivida de eliminación de la lincomicina se prolonga. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de disminuir la dosis y frecuencia de administración. En pacientes con insuficiencia renal grave que requieran tratamiento con lincomicina, se deberá disminuir la dosis, siendo la dosis adecuada el 25-30% de la dosis habitualmente recomendada en pacientes con función renal normal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de eliminación de la lincomicina se prolonga. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de disminuir la dosis y frecuencia de administración. Usar con precaución en estos pacientes y monitorizar los niveles plasmáticos de lincomicina.

**Forma de administración:**

La administración de este medicamento se realiza mediante inyección intramuscular o mediante perfusión intravenosa.

**Vía de administración:**

Intramuscular e intravenosa

**Interacciones:**

**Interacciones farmacológicas**

Se ha demostrado que la lincomicina tiene propiedades de bloqueo neuromuscular que pueden mejorar la acción de otros agentes bloqueadores neuromusculares; por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes que reciben dichos agentes.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Macrólidos**

Se ha demostrado in vitro la existencia de antagonismo entre la lincomicina y agentes macrólidos como la eritromicina. Debido a la posible significación clínica, estos dos fármacos no deben administrarse conjuntamente.

**Bloqueantes neuromusculares**

Se ha demostrado que la lincomicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, si se administran de forma concomitante, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados ya que se puede producir una prolongación del bloqueo neuromuscular.

**Caolín-pectina**

Cuando se administran conjuntamente, el caolín disminuye la absorción gastrointestinal de la lincomicina hasta en un 90%, disminuyendo por tanto sus concentraciones plasmáticas. Si es necesaria la administración de los dos productos, los pacientes deben recibir caolín al menos 2 horas antes que la lincomicina.

**Parámetros de laboratorio**

La lincomicina puede interferir con los niveles plasmáticos de la fosfatasa alcalina, que pueden ser erróneamente elevados.

**Reacciones adversas:**

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo a la clasificación por órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección vaginal		Colitis pseudomembranosa, colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, leucopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica, angioedema, enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Parada cardiorrespiratoria <sup>a</sup>
Trastornos vasculares				Hipotensión <sup>b</sup> , tromboflebitis <sup>c</sup>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos			Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares				Ictericia, alteraciones en las pruebas de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, urticaria	Prurito	Necrolisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Absceso estéril en la zona de inyección <sup>d</sup> , induración de la zona de inyección <sup>d</sup> , dolor en la zona de inyección <sup>d</sup> , irritación de la zona de inyección <sup>d</sup>

- Se han notificado en raras ocasiones después de una administración intravenosa demasiado rápida.
- Después de la administración parenteral, en particular después de la administración demasiado rápida.
- Evento notificado tras inyección intravenosa.
- Notificado tras inyección intramuscular.

**Condición de Venta:**  
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(s) en Norma Farmacológica 4.1.1.1.N10

### 3.1.13.3 BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA

Expediente : 20233508  
Radicado : 20221153546  
Fecha : 22/07/2022

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : SOLUCIONES INTEGRALES REGULATORIAS S.A.S./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada tableta contiene Bromuro de Piridostigmina 60 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación inmediata

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre las indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras, para el producto DILUXEN® 60 MG TABLETAS, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encontró concepto en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:** Cada tableta contiene 60 mg de Bromuro de Piridostigmina

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:**

- **Indicado en el tratamiento de miastenia grave en adultos y niños.**
- **Indicado en el tratamiento de íleo paralítico en adultos.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al medicamento.**

**Obstrucción mecánica a nivel del tracto gastro intestinal o vías urinarias.**

**No administrar concomitantemente con miorelajantes despolarizantes.**

**Comienzo del embarazo, precaución en pacientes con bradicardia, asma bronquial o diabetes mellitus, así como después de intervención gastrointestinal**

**Precauciones y advertencias:**

**Extremar la precaución en caso de administrar a pacientes con problemas respiratorios como asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**

**Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como bradicardia y bloqueo AV (las personas de edad avanzada pueden ser más susceptibles a disrritmias que los adultos jóvenes), insuficiencia cardiaca, hipotensión, oclusión coronaria reciente; bronquitis espasmódica, y en caso de vagotonía, úlcera péptica, epilepsia, parkinsonismo, hipertiroidismo, daño renal.**

**En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario reducir la dosis en casos graves.**

**Cuando se toman dosis relativamente altas de piridostigmina en pacientes miasténicos puede ser necesario administrar atropina u otros fármacos anticolinérgicos para**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**contrarrestar los efectos muscarínicos de piridostigmina mientras se mantiene su efecto nicotínico.**

**En todos los pacientes se debe diferenciar la posibilidad de desarrollar una crisis colinérgica (debida a una sobredosis de piridostigmina), de una crisis miasténica (debida a un aumento de la gravedad de la enfermedad). Ambos tipos de crisis se manifiestan por un aumento de la debilidad muscular, pero mientras que la crisis miasténica puede requerir un tratamiento más intensivo de anticolinesterasa, la crisis colinérgica requiere una suspensión inmediata de este tratamiento y medidas de apoyo adecuadas, incluida la respiración asistida.**

#### **Timectomía**

**La necesidad de dosis de piridostigmina puede disminuir después de timectomía.**

#### **Advertencia sobre excipientes:**

**Este medicamento contiene lactosa o sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa o fructosa, síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa, deficiencia total de lactasa, sacarasa/isomaltasa (enfermedades raras) o problemas de absorción de no deben tomar este medicamento.**

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

##### **Embarazo**

**No se ha establecido la seguridad de piridostigmina durante el embarazo. Aunque los riesgos para la madre y el niño deben evaluarse caso por caso frente a los beneficios potenciales en todos los casos, no se ha observado ninguna malformación particular en series de mujeres tratadas durante el embarazo.**

**Dado que la gravedad de la miastenia gravis a menudo varía considerablemente durante el embarazo, se requiere un control especial para evitar una crisis colinérgica debida a una sobredosis. Como el bromuro de piridostigmina cruza la barrera placentaria, se debe evitar la administración de una dosis excesiva de piridostigmina; Se debe realizar un seguimiento del recién nacido para detectar posibles efectos adversos.**

**Los estudios de reproducción en conejos y ratas no mostraron efectos teratogénicos, pero sí efectos embriofetotóxicos a dosis tóxicas para las hembras.**

**La administración intravenosa de piridostigmina puede provocar contracciones del útero (especialmente durante el último período del embarazo).**

##### **Lactancia**

**No se ha establecido la seguridad del bromuro de piridostigmina durante la lactancia.**

**Los estudios indican que sólo cantidades insignificantes de bromuro de piridostigmina se excretan en la leche materna. Sin embargo, se debe prestar debida atención a los posibles efectos sobre el bebé en periodo de lactancia.**

##### **Fertilidad**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los estudios no clínicos en ratas no han demostrado ningún efecto negativo sobre el comportamiento reproductivo.

No se ha establecido la seguridad de piridostigmina en la fertilidad humana.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

La miosis y los trastornos de acomodación potencialmente debidos a la piridostigmina o al tratamiento inadecuado de la miastenia gravis pueden afectar la agudeza visual y, por tanto, la capacidad de reacción, así como la capacidad para conducir y utilizar máquinas

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología**

### Miastenia grave

#### **Adultos**

Dosis de 30 mg a 180 mg en cada una de las administraciones, administradas de 2-4 veces al día.

La duración habitual de la acción de una dosis es de 3 a 4 horas durante el día, pero se obtiene un efecto más largo (6 horas) cuando la dosis se toma antes de acostarse.

La dosis diaria total normalmente está en el intervalo de 120 - 1200 mg, pero se pueden necesitar dosis más altas dependiendo del paciente.

#### **Población pediátrica**

Existen datos limitados sobre la eficacia y seguridad de uso de piridostigmina en población pediátrica.

Cuando este producto se usa en pacientes pediátricos, la dosis requerida será determinada mediante un cuidadoso ajuste de dosis.

**-Niños menores de 6 años:** dosis inicial de 30 mg de piridostigmina.

**-Niños de 6-12 años:** dosis inicial de 60 mg.

La dosis debe ser aumentada poco a poco, en incrementos de 15 - 30 mg al día, en función de la tolerancia y eficacia individual. La dosis total diaria se encuentra entre 30 mg y 360 mg.

### Íleo paralítico

#### **Adultos**

La dosis recomendada es de 60 a 240 mg al día.

### **Poblaciones especiales**

#### **Personas de edad avanzada:**

**No hay una dosis específica recomendada en personas de edad avanzada**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

***Uso en pacientes con enfermedad renal:***

La piridostigmina se excreta principalmente inalterada por vía urinaria. Por ello, en pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosis y la posología debe adaptarse a la respuesta del paciente.

***Uso en pacientes con enfermedad hepática:***

No hay dosis específica recomendada en caso de enfermedad hepática.

**Forma de administración**

Piridostigmina se debe tomar con un vaso de agua.

**Interacciones:**

**Asociaciones sujetas a precauciones de uso**

**Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca:**

Riesgo de bradicardia excesiva (adición de efectos bradicárdicos).

Seguimiento clínico y biológico periódico, especialmente al inicio de la asociación.

**Medicamentos que probablemente causen torsade de pointes:**

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, en particular torsade de pointes.

Monitorización clínica y electrocardiográfica.

**Medicamentos inmunosupresores:**

Los requerimientos de piridostigmina pueden disminuir cuando se añade un nuevo tratamiento con fármacos corticoesteroides, inmunosupresores.

No obstante, una nueva adición de corticosteroides simultáneamente al uso de piridostigmina, puede agravar inicialmente los síntomas de miastenia grave.

**Timectomía**

Puede ocurrir que se requiera una dosis menor de piridostigmina después de la timectomía.

**Metilcelulosa:**

La metilcelulosa puede inhibir la absorción de bromuro de piridostigmina. Por tanto, se debe evitar la administración simultánea con medicamentos que contienen metilcelulosa como excipiente.

**Antimuscarínicos:**

Atropina e hioscina antagonizan los efectos muscarínicos de piridostigmina. La motilidad gastro-intestinal más lenta causada por estos medicamentos puede afectar a la absorción de piridostigmina.

**Relajantes musculares:**

Piridostigmina antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes (ej.: pancuronio y vecuronio). Piridostigmina puede prolongar el efecto de los relajantes musculares despolarizantes (ej.: suxametonio).

**Medicamentos atropínicos (imipraminas, neurolépticos fenotiazínicos, antiespasmódicos, ciertos antihistamínicos H1, etc.):**

Además de la posible reducción del efecto terapéutico de piridostigmina, la interrupción brusca del tratamiento atropínico expone el riesgo de revelar los efectos muscarínicos del parasimpaticomimético con síntomas del tipo "crisis colinérgica", que pueden manifestarse en particular por convulsiones.

**Otros fármacos anticolinesterásicos (administrados en la enfermedad de Alzheimer):**  
Riesgo de efectos adversos adicionales de tipo colinérgico, particularmente digestivo.

**Pilocarpina:**

Riesgo de efectos adversos colinérgicos adicionales, particularmente digestivos, y riesgo de bradicardia excesiva (adición de efectos bradicárdicos).

**Suxametonio:**

Riesgo de alargamiento del bloqueo motor, aumentado en caso de deficiencia parcial de pseudocolinesterasa.

**Otros:**

Los antibióticos aminoglucósidos, anestésicos locales y algunos anestésicos generales, agentes antiarrítmicos, y otros fármacos que interfieren en la transmisión neuromuscular pueden interactuar con piridostigmina.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a las frecuencias, la más frecuente primero, siguiendo el siguiente convenio: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Al igual que todos los fármacos colinérgicos, este medicamento puede producir efectos no deseados a nivel del sistema nervioso autónomo.

Se pueden producir efectos adversos tipo muscarínicos como náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, aumento peristáltico y el aumento de la secreción bronquial, salivación, bradicardia y miosis.

Los efectos nicotínicos primarios son espasmos musculares, fasciculación y debilidad muscular.

Alteraciones del Sistema inmune	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad al fármaco
Trastornos del Sistema nervioso	
Frecuencia no conocida	Síncope
Trastornos cardíacos	

<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Arritmia (incluida bradicardia, taquicardia, bloqueo AV), angina de Prinzmetal.</b>
<b>Trastornos oculares</b> <b>Frecuencia no conocida</b>	<b>miosis, incremento del lagrimeo, trastornos de acomodación (por ejemplo, visión borrosa)</b>
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Enrojecimiento, hipotensión</b>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Hipersecreción bronquial combinada con broncoconstricción.</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Diarrea, náuseas, vómitos, hipermotilidad gastrointestinal, hipersalivación, síntomas abdominales (por ejemplo, dolor, molestias, calambres, etc.).</b>
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	
<b>Raras</b>	<b>Erupción cutánea (por lo general desaparece poco después del cese de la medicación. Los medicamentos que contienen bromuro no deben utilizarse por más tiempo.)</b>
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Hiperhidrosis, urticaria</b>
<b>Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Aumento de la debilidad muscular, fasciculación (espasmos musculares), temblores y calambres musculares o hipotonía muscular (ver sección 4.9)</b>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Frecuencia no conocida</b>	<b>Urgencia urinaria.</b>

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ya que estos síntomas pueden ser una indicación de crisis colinérgicas, el médico debe aclarar inmediatamente el diagnóstico.

**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.

**Sobredosis:**

La piridostigmina puede causar crisis colinérgicas.

***Signos y síntomas de sobredosis debido a los efectos muscarínicos:***

Calambres abdominales, incremento del peristaltismo, diarrea, diaforesis, náuseas y vómitos, incremento de la secreción bronquial, broncoespasmo, salivación, hiperhidrosis y miosis.

***Signos y síntomas de sobredosis debidos a los efectos nicotínicos:***

Calambres musculares, fasciculaciones y debilidad general hasta parálisis, que puede producir apnea y anoxia cerebral en casos particularmente graves. También puede aparecer bradiarritmia hasta paro cardíaco e hipotensión hasta colapso cardiovascular.

Efectos sobre el sistema nervioso central pueden incluir agitación, confusión, dificultad para hablar, nerviosismo, irritación, alucinaciones visuales. Pueden producirse convulsiones y coma.

***Tratamiento:***

En caso de síntomas de sobredosis, interrumpir el tratamiento con Mestinon inmediatamente. El manejo de la sobredosis consistirá en la instauración de ventilación asistida si la respiración estuviese gravemente deprimida junto con la aplicación del antídoto sulfato de atropina.

El sulfato de atropina (a dosis de 1 mg– 2 mg) por vía intravenosa es un antídoto para los efectos muscarínicos. Las dosis se pueden repetir cada 5 a 30 minutos, según necesidad.

**Condición de venta:**

Con fórmula médica

Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma farmacológica: 19.15.0.0.N10

**3.1.13.4 SUBSALICILATO DE BISMUTO**

Expediente : 20230259

Radicado : 20221118581

Fecha : 16/06/2022

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / INVERSIONES COMERFAR LTDA.

Acta No. 08 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada ml de suspensión oral contiene 17,5 mg de subsalicilato de bismuto

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta, entre otros) relacionadas para el producto SUBISMOL SUSPENSION ORAL 120 ml, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encontró esta información farmacológica en conceptos de actas de una manera explícita.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **SUBSALICILATO DE BISMUTO**, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Concentración:** Cada ml de suspensión oral contiene subsalicilato de bismuto 17.5 mg

**Forma farmacéutica:** Suspensión Oral

#### Indicaciones:

Subsalicilato de bismuto está indicado en adolescentes mayores de 16 años y adultos para el alivio sintomático de acidez de estómago, indigestión, náuseas y malestar estomacal causado por sentirse pleno y control de la diarrea.

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de sus excipientes
- Pacientes hipersensibles al ácido acetil salicílico u otros salicilatos
- Pacientes en tratamiento concomitante con ácido acetil salicílico u otros salicilatos;
- Pacientes con trastornos de la coagulación de la sangre
- Niños menores de 16 años.

#### Advertencias y precauciones:

No lo tome con ácido acetilsalicílico u otros salicilatos. Subsalicilato de Bismuto no debe ser utilizado por menores de 16 años debido a una posible asociación entre los salicilatos y el síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero muy grave.

Los pacientes que tengan problemas de coagulación sanguínea o gota o que estén tomando medicamentos para la coagulación (adelgazamiento de la sangre), diabetes o gota deben tener precaución.

No se debe utilizar Subsalicilato de Bismuto si los síntomas son graves o persisten durante más de 2 días.

En pacientes con diarrea, especialmente en pacientes frágiles y ancianos, puede producirse una depleción de líquidos y electrolitos. En tales casos, la administración de una terapia de reemplazo de líquidos y electrolitos adecuada es la medida más importante.

**No exceda la dosis recomendada.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No lo use durante más de 2 días. El uso en dosis superiores a las recomendadas o durante períodos prolongados se asocia con un mayor riesgo de efectos secundarios (especialmente intoxicación por bismuto).

#### Embarazo, fertilidad y lactancia materna

No existen datos suficientes sobre el uso de Subsalicilato de Bismuto en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto y el desarrollo posnatal.

Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Subsalicilato de Bismuto no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia a menos que sea claramente necesario.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Dosificación y grupo etario:

##### Adultos:

Adultos y niños mayores de 12 años: 30mL cada media hora a 1 hora según sea necesario. No exceder de 8 dosis en 24 horas.

Usar hasta interrumpir la diarrea, pero no por más de 2 días.

##### Población pediátrica:

La dosis para adultos es aplicable a adolescentes de 16 años o más. Contraindicado en niños menores de 16 años.

#### Vía de Administración:

Oral

#### Interacciones:

Subsalicilato de Bismuto contiene salicilatos, por lo que se debe tener cuidado si se reciben medicamentos para diluir la sangre (terapia anticoagulante) o terapia oral para la diabetes o tratamiento para la gota.

El uso de Subsalicilato de Bismuto con antibióticos como tetraciclina puede reducir la biodisponibilidad del Subsalicilato de bismuto debido a la interacción con el silicato de aluminio y magnesio en la formulación. Además, la absorción de antibióticos de tetraciclina se puede reducir cuando se toman simultáneamente con productos que contienen bismuto. Esta interacción se puede minimizar separando las dosis de los dos medicamentos por un par de horas.

Los efectos hipoglucemiantes de la insulina y otros antidiabéticos pueden ser potenciados por el salicilato de bismuto. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los pacientes diabéticos.

#### Reacciones adversas:

Las calificaciones de frecuencias se definen como:

Muy común ( $\geq 1/10$ )

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Común ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ )**

**No común  $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$ );**

**Raro ( $\geq 1 /10.000$  a  $<1 / 1.000$ );**

**Muy raras ( $<1 / 10.000$ );**

**No conocido: No puede ser estimado por disponibilidad de Datos**

**Tabla 1 Reacciones Adversas**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Desordenes gastrointestinales	común	Lengua negra
	Muy común	Heces negras

**Efectos adversos que pueden verse agravados por Subismol**

**Náuseas y vómitos**

**Oscurecimiento o ennegrecimiento de las heces y la lengua**

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa**

**Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(as) en Norma Farmacológica: 8.1.2.0N10**

**Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.**

**3.1.13.5 MILTEFOSINA**

Expediente : 20228850

Radicado : 20221103385 / 20231298747

Fecha : 27/11/2023

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional / GENYX S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene miltefosina 10 mg

Cada cápsula dura contiene miltefosina 50 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto e información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta la documentación allegada por el interesado mediante anexo al expediente con radicado No. 20231298747 del 27/11/2023, dado que, no se encuentra información aprobada en actas.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Miltefosina, en las siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Concentración:**

Cada cápsula contiene Miltefosina 10 mg

Cada cápsula contiene Miltefosina 50 mg

**Forma farmacéutica:** Cápsulas

**Indicaciones:**

Leishmaniasis visceral causada por *Leishmania donovani*

Leishmaniasis mucosa causada por *Leishmania braziliensis*

Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis*, *Leishmania guyanensis* y *Leishmania panamensis*.

**Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o algunos de sus excipientes
- Daño grave preexistente de la función hepática o renal.
- Síndrome de Sjögren-Larsson
- Embarazo y mujeres en edad fértil que no utilizan un método anticonceptivo confiable durante y hasta a 3 meses después del tratamiento.

**Advertencias y precauciones:**

**Pacientes Inmunocomprometidos**

En pacientes inmunocomprometidos, Miltefosina sólo puede utilizarse tras el fracaso del tratamiento estándar. Se dispone de experiencia limitada sobre el uso terapéutico de Miltefosina en estos pacientes.

En 39 pacientes con VIH con un peso corporal medio de 59 kg (rango 43 – 99 kg) se utilizó Miltefosina en una dosis de 100 mg al día para el tratamiento de la coinfección por leishmaniasis recurrente después o refractario a la terapia farmacológica.

Después de una duración media del tratamiento de 55 días (mediana: 30 días, rango 4 – 732 días) 25 pacientes (65 %) respondieron al tratamiento; De estos, 16 pacientes (43 %) presentaron parasitología. 22 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento adicional con una tasa de respuesta y tolerabilidad similares.

Los resultados de un estudio clínico en leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania brasiliensis* indican que la eficacia de Miltefosina contra este patógeno puede ser algo menor que contra otras especies de *Leishmania*.

**Efectos Renales y Hepáticos**

No se dispone de datos suficientes de pacientes con deterioro leve y moderado de la función hepática y renal. Pacientes con valores hepáticos (AST, ALT, fosfatasa alcalina) 3 veces y valores renales (creatinina sérica, BUN) 1,5 veces por encima del rango normal fueron excluidos del estudio clínico. El tratamiento con Miltefosina puede conducir a un aumento de la creatinina sérica y de las enzimas hepáticas. Hígado y La función renal debe

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

controlarse en intervalos semanales. En pacientes con una anomalía en la función renal la monitorización debe continuarse hasta la normalización. En el tratamiento de la leishmaniasis visceral se observaron elevaciones de las transaminasas hepáticas (ALT, AST) y de la bilirrubina. Monitorizar las transaminasas hepáticas (ALT, AST) y bilirrubina durante el tratamiento en pacientes tratados con Miltefosina.

#### Efectos Gastrointestinales

Los vómitos y/o la diarrea ocurren comúnmente durante la administración de Miltefosina y pueden resultar en deshidratación. Se debe indicar a los pacientes que, en caso de persistencia prolongada de estos síntomas, se debe garantizar una ingesta suficiente de líquidos para evitar la deshidratación y, en consecuencia, el riesgo de deterioro de la función renal.

#### Trombocitopenia

Se ha informado trombocitopenia durante el tratamiento en pacientes tratados por enfermedad leishmaniasis visceral. Es importante controlar el recuento de plaquetas durante el tratamiento de la leishmaniasis visceral.

#### Función Reproductora

Los estudios toxicológicos han demostrado un deterioro de la función reproductora en ratas macho. Los datos sobre el rendimiento reproductivo de 300 pacientes varones que fueron tratados en estudios clínicos con hasta 200 mg de Miltefosina al día durante 4 semanas no indicaron un efecto sobre la fertilidad.

#### Complicaciones Visuales

Los cambios oculares, como la queratitis, son síntomas bien conocidos de la leishmaniasis. Sin embargo, en algunos informes de casos, particularmente en el tratamiento de la leishmaniasis dérmica post-kala-azar (PKDL), Las complicaciones ocurrieron después de la administración de miltefosina durante varias semanas. En algunos casos, la miltefosina se administró durante más tiempo que la duración recomendada del tratamiento 28 Días. En informes de casos publicados, los pacientes que desarrollaron complicaciones oculares bajo miltefosina y aquellos que fueron tratados con glucocorticoides tópicos mostraron una mejoría en los síntomas. Sí Se producen complicaciones oculares y no se puede excluir una conexión con la miltefosina, la miltefosina debe suspenderse inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento alternativo para la leishmaniasis si es necesario. Debido a que la miltefosina tiene una vida media muy larga, es posible que los cambios oculares no se curen sin tratamiento, incluso después de suspender la miltefosina. Por lo tanto, se debe consultar a un oftalmólogo en estos casos para evitar posibles daños permanentes.

#### Intolerancia Galactosa

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o Malabsorción de glucosa-galactosa no debe tomar este medicamento.

#### Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de miltefosina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Miltefosina está contraindicado en el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que usar métodos

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Los vómitos y la diarrea son efectos secundarios muy comunes de la terapia con Miltefosina y pueden comprometer la eficacia de la anticoncepción oral. Se debe aconsejar a la paciente que se comunique inmediatamente con su médico para realizar una prueba de embarazo tan pronto como haya alguna sospecha de embarazo. Si la prueba es positiva, el médico y la paciente deben discutir los riesgos asociados con este embarazo.

### Lactancia materna

Se desconoce si la miltefosina se excreta en la leche. Miltefosina no debe utilizarse durante la lactancia; de lo contrario, se debe interrumpir la lactancia materna.

### Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas revelaron atrofiyas testiculares y un deterioro de la fertilidad después del tratamiento con miltefosina. Estos resultados fueron reversibles después de un período de recuperación de 10 semanas. No se dispone de datos sobre el impacto de la miltefosina en la fecundidad de los hombres.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Miltefosina puede causar efectos indeseables, como náuseas, que pueden afectar la capacidad del paciente para Concéntrate y reacciona adecuadamente. En tales casos, los pacientes deben abstenerse de conducir automóviles y usar Máquinas

### Dosificación y grupo etario:

La dosis de las cápsulas de Miltefosina depende del peso corporal.

**Leishmaniasis visceral** La dosis diaria para niños de 3 años en adelante, adolescentes y adultos es de 1,5 a 2,5 mg/kg de cuerpo peso como se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1 Dosis por Kg de peso

Peso Corporal	Dosis Diaria
9 – 11 kg	20 mg
12– 16 kg	30 mg
17– 20kg	40 mg
21 – 25 kg	50 mg
26 – 31 kg	60 mg
32– 39 kg	80 mg
Mayor a 40 kg	100 mg

No se dispone de datos de estudios clínicos para pacientes con un peso corporal inferior o superior a 9 kg de 67 kg. Un aumento de la dosis diaria a 150 mg (3 cápsulas de Miltefosina 50 mg) podría ser en pacientes con un peso corporal superior a 67 kg mientras se monitoriza la tolerabilidad.

### Leishmaniasis cutánea

La dosis diaria para niños a partir de 12 años con un peso corporal de al menos 30 kg, adolescentes y adultos con un peso corporal inferior a 45 kg es de miltefosina de 100 mg (2 cápsulas de Miltefosina de 50 mg).

Los pacientes con un peso corporal superior a 45 kg reciben 150 mg de miltefosina al día (3 cápsulas de Miltefosina50 mg). No se dispone de datos de estudios clínicos para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg. Se puede considerar una terapia con las dosis recomendadas para la leishmaniasis visceral. Las cápsulas deben tomarse con las comidas. Las dosis de 2 a 8 cápsulas por día deben dividirse en 2 a 3 dosis individuales que se tomarán por la mañana y por la noche o por la mañana, al mediodía y por la noche. La duración del tratamiento es de 28 días. Los pacientes inmunodeprimidos pueden requerir un tratamiento prolongado

**Vía de Administración:**  
Oral

**Interacciones:**

Las investigaciones in vitro han demostrado que las interacciones son poco probables con los medicamentos que se metabolizan por el citocromo P450 o glucuronizado o conjugado de otro modo. Sin embargo, la posibilidad de interacciones medicamentos de uso común no pueden excluirse por completo.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas a medicamentos notificadas con mayor frecuencia son trastornos gastrointestinales transitorios, vómitos, diarrea, náuseas y elevación de las enzimas hepáticas y la creatinina sérica. Estos efectos suelen ser de leves a moderados y transitorios o reversibles al final del tratamiento y, por lo tanto, no requieren la interrupción del tratamiento ni la reducción de la dosis.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1 Clasificación de Reacciones Adversas**

Órgano sistemas	Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raro ( $< 1/10.000$ )	No conocida (no puede ser estimado a partir de el disponible datos)
Trastornos del sistema inmune					Síndrome de Stevens Johnson	
Trastornos de Sangre y Sistema linfático					Trombocitopenia	
Trastornos de la visión						Queratitis Queratopatía

Acta No. 08 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

						Escleritis Aguda
Trastornos Gastrointestinales	Vómitos Diarreas Náuseas	Anorexia	Dolor abdominal			
Desórdenes Hepatobiliares	Aumento de enzimas del hígado (AST, ALT, AP)					
Desórdenes Urinarios y Renales		Aumento de la creatinina				

En los ensayos clínicos y durante el uso terapéutico se observaron los siguientes efectos indeseables:

#### Leishmaniasis visceral

Se realizó un ensayo de fase 3 en pacientes  $\geq 12$  años en la India. Doscientos noventa y nueve (299) pacientes (211 hombres y 88 mujeres) recibieron IMPAVIDO oral en una dosis objetivo de 2,5 mg/kg/día durante 28 días (cápsula una dosis de 50 mg una vez al día si el peso era inferior a 25 kg y 100 mg repartidos en dos dosis cápsula al día si el peso era de 25 kg o más). Los pacientes tenían entre 12 y 64 años de edad. El peso osciló entre 15 y 67 kg (peso medio 38,6 kg) y el IMC osciló entre 8,2 y 24 (media 16,1). Noventa y nueve (99) pacientes recibieron 1 mg/kg/día de anfotericina B desoxicolato por vía intravenosa en días alternos durante 15 dosis. Un aumento estadísticamente significativo porcentaje de hombres recibieron IMPAVIDO en comparación con anfotericina B.

Menos del 1% de los pacientes que recibieron IMPAVIDO murieron (2/299) y ningún paciente que recibió la anfotericina B murió. Se informaron reacciones adversas graves en el 2 % de los beneficiarios de IMPAVIDO, (6/299) y el 1% de los receptores de anfotericina B (1/99). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento en cada brazo debido a una reacción adversa.

Reacciones adversas graves que llevaron a la interrupción del medicamento y que se pensaba que estaban relacionadas o posiblemente relacionados con IMPAVIDO incluyeron síndrome de Stevens-Johnson, melena y trombocitopenia, artritis y erupción cutánea, Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE) Grado 4 diarrea ( $\geq 10$  deposiciones por día) e hiperbilirrubinemia de grado 4 CTCAE ( $\geq 10$  veces el límite superior de LSN normal).

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa**

**Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(s) en Norma Farmacológica: 4.2.6.0.N10**

**Finalmente, las Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.13.6 TRIPTORELINA

Expediente : 20197128  
Radicado : 20211023685  
Fecha : 12/02/2021  
Interesado : IPSEN PHARMA SAS

Composición: Cada vial contiene triptorelina 11.25 mg

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptualizar frente a la información farmacológica para el principio activo Triptorelina 11.25 mg Polvo para reconstituir a solución inyectable.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo **TRIPTORELINA** en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

**Composición:** Cada vial contiene triptorelina 11.25 mg

**Forma farmacéutica:** Polvo para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

**Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis.**

**Tratamiento de la pubertad precoz central (antes de 8 años en niñas y 10 años para niños).**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la sustancia activa, a la GnRH o sus análogos o cualquiera de sus excipientes**

**Embarazo o lactancia.**

**Mujeres con hemorragia uterina anormal sin diagnóstico**

**Precauciones y advertencias:**

**El uso de agonistas de la GnRH puede causar una reducción en la densidad mineral ósea. En hombres, datos preliminares sugieren que el uso de bifosfonato en combinación con un agonista de la GnRH puede reducir la pérdida mineral ósea. Es necesario tener precaución especial en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (ej. alcoholismo crónico, tabaquismo, terapias a largo plazo con medicamentos que reducen la densidad mineral ósea (ej. anticonvulsivantes o corticoides), antecedentes familiares de osteoporosis, desnutrición).**

**Antes de prescribir triptorelina 11.25 mg se debe confirmar que la paciente no está embarazada.**

**Rara vez el tratamiento con agonistas de la GnRH puede revelar la presencia de un adenoma hipofisiario de células gonadotrofas previamente desconocido.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estos pacientes pueden presentar apoplejía pituitaria caracterizada por una cefalea repentina, vómitos, discapacidad visual y oftalmoplejía. En pacientes sometidos a tratamiento con agonistas de la GnRH, como la triptorelina, existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser severo).

Los pacientes deben ser correctamente informados y recibir un tratamiento adecuado si se presentan síntomas. Pacientes que padecen de depresión deben ser monitoreados cuidadosamente durante la terapia.

Este medicamento contiene 1 mmol de sodio por dosis (23 mg), lo que significa que básicamente es “libre de sodio”. Se debe tener precaución en pacientes en tratamiento con anti-coagulantes debido a que potencialmente pueden aparecer hematomas en el lugar donde se administra la inyección intramuscular.

### Cáncer de próstata

Al inicio del tratamiento, la triptorelina, al igual que otros agonistas de GnRH, causa un aumento transitorio de los niveles plasmáticos de testosterona.

Como resultado, en las primeras semanas de tratamiento se pueden desarrollar casos aislados de empeoramiento transitorio de los signos y síntomas de cáncer de próstata. Durante la fase inicial de tratamiento se debe considerar la administración adicional de un anti androgénico adecuado para contrarrestar el aumento inicial de los niveles plasmáticos de testosterona y el empeoramiento de los síntomas clínicos.

Un número pequeño de pacientes puede experimentar un empeoramiento temporal de los signos y síntomas de su cáncer de próstata y un incremento temporal en dolor relacionado con el cáncer (dolor metastásico), el cual puede tener un manejo sintomático.

Al igual que con otros agonistas de la GnRH, se han observado casos aislados de compresión de la médula espinal u obstrucción uretral. Si se desarrolla compresión de la médula espinal o insuficiencia renal se debe establecer el tratamiento estándar para estas complicaciones, y en casos extremos se considerará la orquiectomía inmediata (castración quirúrgica).

Durante las primeras semanas de tratamiento se indica monitorear cuidadosamente, particularmente en pacientes que sufren de metástasis vertebral, en riesgo de compresión de la médula espinal; y en pacientes con obstrucción del tracto urinario. Por la misma razón, se debe tener cuidado cuando se comienza el tratamiento en pacientes con indicaciones de compresión de la médula espinal.

Luego de castración quirúrgica la triptorelina no induce ninguna disminución adicional en los niveles plasmáticos de testosterona. La inhibición prolongada de la secreción de andrógenos ya sea inducida por orquiectomía bilateral o por la administración de análogos de GnRH está asociado con un aumento del riesgo de pérdida ósea y un aumento del riesgo de fracturas óseas.

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo para la prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo

**QT. Antes de iniciar el tratamiento con triptorelina el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo, incluyendo el potencial de Torsade de Pointes.**

Adicionalmente, a partir de datos epidemiológicos, se ha observado que durante la terapia de deprivación androgénica los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (ej. intolerancia a la glucosa, esteatosis hepática) o un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, datos prospectivos no confirmaron la relación entre el tratamiento con análogos de la GnRH y un aumento en la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con un alto riesgo de padecer enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitoreados durante la terapia de deprivación androgénica.

**El tratamiento con análogos de GnRH puede incrementar el riesgo de anemia debido a la deprivación de andrógenos.**

Este riesgo debe ser evaluado en los pacientes en tratamiento y abordado de una manera adecuada. La administración de triptorelina en dosis terapéuticas resulta en la supresión del sistema hipofisiario gonadal. La función normal es generalmente restaurada luego que se suspende el tratamiento.

Por lo tanto, las pruebas de diagnóstico de la función gonadotrópica hipofisaria realizadas durante el tratamiento y después de la interrupción del tratamiento con un análogo de GnRH pueden ser erróneas.

Al comienzo del tratamiento puede observarse un aumento transitorio en fosfatasa ácida. La eficacia del tratamiento se puede comprobar midiendo los niveles en sangre de testosterona (no debe exceder 1 ng/mL) y el antígeno prostático específico (PSA).

### **Población pediátrica**

#### **Pubertad precoz central**

En las niñas, es fundamental comprobar la ausencia de embarazo antes de prescribir triptorelina.

En el tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos se debe seguir una cuidadosa evaluación individual de la relación beneficio-riesgo.

En niñas, al inicio del tratamiento, la estimulación ovárica inicial seguido de la reducción de los niveles de estrógenos inducida por el tratamiento, puede provocar durante el primer mes, sangrado vaginal de intensidad leve a moderada.

El desarrollo característico de la pubertad ocurrirá luego de la interrupción del tratamiento. Los datos relativos a la fertilidad de pacientes tratados con análogos de GnRH durante la infancia son todavía limitados. En la mayoría de las niñas, las menstruaciones regulares comenzarán aproximadamente 1 año después de finalizar el tratamiento.

**Triptorelina 11.25 mg no está indicado en pubertad precoz transitoria, así como también las variantes del desarrollo de la pubertad (telarquia, pubarquia y menarquia prematura) y**

menstruación asociada o no con desarrollo de mamas, con respuesta inconsistente al test de LHRH y presencia de quistes en el ovario.

Debe excluirse la pubertad pseudo-precoz (tumor o hiperplasia gonadal o adrenal) y la pubertad precoz independiente de gonadotropina (toxicosis testicular, hiperplasia de células Leyding familiar). En la pubertad precoz central, el tratamiento con agonistas de GnRH puede provocar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO).

Sin embargo, luego de la interrupción del tratamiento se mantiene la acumulación de masa ósea y el crecimiento máximo de la masa ósea al final de la pubertad no parece verse afectado por el tratamiento.

Luego de finalizado el tratamiento con GnRH puede observarse deslizamiento de la epífisis femoral capital.

Esto puede deberse al debilitamiento de la placa de crecimiento debido a las bajas concentraciones de estrógenos durante el tratamiento y al aumento de la tasa de crecimiento que se produce tras suspender el tratamiento y que facilitaría el movimiento de las placas de crecimiento.

Se ha informado hipertensión intracraneal idiopática (*pseudotumor cerebral*) en pacientes pediátricos que reciben triptorelina. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal idiopática, incluidos dolores de cabeza intensos o recurrentes, alteraciones visuales y tinnitus. En casos de hipertensión intracraneal idiopática, se debe considerar la interrupción del tratamiento con triptorelina.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Antes de prescribir triptorelina se debe comprobar la ausencia de embarazo.

La triptorelina no se debe usar durante el embarazo debido a que el uso concurrente de agonistas de la GnRH está asociado con un riesgo teórico de aborto o anomalía fetal. Antes del tratamiento, las mujeres potencialmente fértiles deben ser examinadas cuidadosamente para excluir embarazo. Durante la terapia deben ser empleados métodos no hormonales de contracepción hasta que la menstruación se reanude.

### Lactancia

La triptorelina no se debe usar durante la lactancia.

### Fertilidad

No existen datos clínicos que sugieran una relación causal entre triptorelina y cualquier anomalía posterior en el desarrollo de los ovocitos o el embarazo o el resultado del embarazo.

### Efectos sobre la capacidad de conducir o usar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada si se producen mareos, somnolencia y alteraciones visuales, que son posibles efectos secundarios del tratamiento o pueden deberse a la enfermedad tratada.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

- **Cáncer de próstata:**

Una inyección intramuscular o subcutánea de triptorelina 11.25 mg cada 3 meses.

Duración del tratamiento:

En el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, como tratamiento concomitante y adyuvante a la radioterapia. Datos clínicos han demostrado que la radioterapia seguida de una privación de andrógenos a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de una privación de andrógenos a corto plazo.

La duración del tratamiento de deprivación de androgénica recomendada por guías clínicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es 2-3 años.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración o no castrados quirúrgicamente que reciben un agonista de la GnRH como triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con acetato de abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis androgénica, o enzalutamida, un inhibidor de la función del receptor androgénico, el tratamiento con el agonista de la GnRH debe continuar.

- **Pubertad precoz central:**

El tratamiento con triptorelina en niños debe realizarse bajo la supervisión de un endocrinólogo pediátrico o un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de pubertad precoz central.

Niños con peso corporal sobre 20 Kg: una inyección intramuscular de triptorelina 11.25 mg administrada cada 3 meses.

La administración subcutánea no ha sido estudiada en niños.

El tratamiento debe interrumpirse alrededor de la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas. Se recomienda no continuar el tratamiento en niñas con maduración ósea o que tengan más de 12 años. En los niños, existe limitada información disponible en relación con el tiempo óptimo para detener el tratamiento basado en la maduración ósea. Sin embargo, se recomienda detener el tratamiento en niños con maduración ósea de 13-14 años. Triptorelina 11.25 mg no debe ser inyectado vía endovenosa.

Interacciones:

Cuando la triptorelina es usada en combinación con fármacos que modifican la secreción pituitaria de gonadotrofinas se debe tener especial precaución y se recomienda un

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuidadoso monitoreo a través de pruebas hormonales. Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar el uso concomitante de triptorelina con medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT o medicamentos que inducen Torsade de Pointes tales como los de la clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de la clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben evaluarse cuidadosamente.

**Reacciones adversas:**

### Tolerancia general en hombres

Debido a que los pacientes que sufren de cáncer de próstata hormono-dependiente avanzado localizado o metastásico son generalmente de edad avanzada y padecen otras enfermedades frecuentes en la población de esta edad, más del 90% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos reportaron eventos adversos, frecuentemente la causa es difícil de evaluar.

Como se ha observado con otros agonistas de GnRH o después de la castración quirúrgica, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con triptorelina se debieron a sus efectos farmacológicos esperados. Estos efectos incluyeron sofocos y disminución de la libido.

Con excepción de las reacciones inmunoalérgicas (raras) y las reacciones en el lugar de la inyección (<5%), se sabe que todas las reacciones adversas están relacionadas con cambios en la testosterona sérica.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas y se considera que posiblemente estén relacionadas con el tratamiento con triptorelina. La mayoría de estos eventos están relacionado con la castración bioquímica o quirúrgica.

La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ). Para las reacciones adversas que son reportadas luego de la comercialización la frecuencia no se puede determinar. Por consiguiente, estas son reportadas como “frecuencia desconocida”.

Clases de sistemas de órganos.	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Frecuencia indeterminada
Infecciones e infestaciones				nasofaringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.		Anemia	Trombocitosis		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilización		Reacción anafiláctica	Choque anafiláctico

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clases de sistemas de órganos.	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Frecuencia indeterminada
Trastornos del metabolismo y la nutrición.			Anorexia Diabetes Gota Hiperlipidemia Apetito incrementado		
Condiciones psiquiátricas	Disminución de la libido	Depresión* Pérdida de libido Cambios de humor*	Irritabilidad	Estado confusional Disminución de la actividad Estado de ánimo eufórico	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia de miembros inferiores	sensación de mareo Dolor de cabeza	parestesia	Deterioro de la memoria	
Condiciones oculares			Defectos visuales	Sensación anormal en el ojo. Perturbación visual	
Desordenes endocrinos					Apoplejía hipofisaria**
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus Vértigo		
Enfermedades del corazón			palpitaciones		Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Sofocos	Hipertensión		hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Disnea Epistaxis	ortopnea	
Desórdenes gastrointestinales		Boca seca Náuseas	Dolor abdominal Constipación Diarrea Vómitos	Distensión abdominal disgeusia Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	hiperhidrosis		Acné Alopecia Eritema Prurito Erupción Urticaria	erupción ampollosa Púrpura	Edema angioneurótico
Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.	Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético dolor en las extremidades	Artralgia Dolor de huesos Calambre muscular Debilidad muscular Mialgia	Rigidez articular Inflamación de articulaciones Rigidez musculoesquelética Osteoartritis	

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clases de sistemas de órganos.	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Frecuencia indeterminada
Trastornos del riñón y del tracto urinario			Nicturia Retención urinaria		Incontinencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	Disfunción eréctil (incluyendo aneyaculación, trastorno de la eyaculación)	Dolor pélvico	Ginecomastia Dolor en los senos Atrofia testicular dolor testicular		
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Astenia	Reacción en el lugar de la inyección (incluido eritema, inflamación y dolor) Edema	Letargo Edema periférico Dolor Escalofríos Somnolencia	Dolor en el pecho Distasia Síndrome parecido a la gripe Fiebre	Debilidad
Investigaciones		Aumento de peso	Alanina aminotransferas a aumentada Aspartato aminotransferas a aumentada Aumento de la creatinina sérica Aumento de la presión arterial aumento de uremia Aumento de la gamma-glutamilttransferasa Peso reducido	Fosfatasa alcalina aumentada	

\* La frecuencia se basa en la frecuencia de clase-efecto común para todos los agonistas de la GnRH.

\*\* Informado después de la administración inicial en pacientes con adenoma hipofisario.

En la primera semana luego de la inyección inicial de la formulación de liberación prolongada, la triptorelina causa un aumento transitorio en los niveles de testosterona circulante. Con este aumento inicial en los niveles de testosterona circulando, un pequeño porcentaje de pacientes ( $\leq 5\%$ ) puede experimentar un empeoramiento temporal de los signos y síntomas de su cáncer de próstata (exacerbación del tumor), generalmente manifestado con un aumento de los síntomas urinarios ( $< 2\%$ ) y del dolor metastásico (5%), que pueden ser tratados sintomáticamente.

Estos síntomas son transitorios y usualmente desaparecen en una o dos semanas.

Pueden ocurrir casos aislados de exacerbación de síntomas relacionados con la enfermedad, como obstrucción uretral o compresión de la médula espinal por metástasis.

Acta No. 08 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo tanto, los pacientes con lesiones metastásicas vertebrales y/u obstrucción del tracto urinario superior o inferior deben ser monitorizados cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento.

El uso de agonistas de la GnRH en el tratamiento del cáncer de próstata puede estar asociado con un aumento en la pérdida ósea, lo que puede producir osteoporosis e incrementar el riesgo de fractura ósea.

En pacientes en tratamiento con análogos de la GnRH se ha reportado un aumento de los linfocitos. Esta linfocitosis secundaria está relacionado aparentemente a la castración inducida por la GnRH y sugiere que las hormonas gonadales están involucradas en la involución del timo.

Los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con análogos de GnRH en combinación con radioterapia pueden presentar más efectos adversos especialmente gastrointestinales, relacionados con la radioterapia.

#### Tolerancia general en niños

Como se ha observado en terapias usando otros agonistas de GnRH, las reacciones adversas más comunes observadas en los ensayos clínicos con el uso de triptorelina fueron debido a su esperado efecto farmacológico. Estos efectos incluyen sangramiento vaginal que puede ser de baja intensidad (manchado).

Se reportaron las siguientes reacciones adversas, consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento con triptorelina.

La frecuencia de estas reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ).

Para las reacciones adversas que son reportadas luego de la comercialización la frecuencia no se puede determinar. Por consiguiente, estas son reportadas como "frecuencia no determinada".

Clases de sistemas de órganos.	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia indeterminada
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		Choque anafiláctico
Trastornos del metabolismo y la nutrición.			Obesidad	
Condiciones psiquiátricas			estado de ánimo alterado	labilidad emocional Depresión Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Hipertensión intracraneal idiopática ( <i>pseudotumor cerebral</i> )
Condiciones oculares			Defectos visuales	Alteración visual
Trastornos vasculares		Sofocos		Hipertensión

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clases de sistemas de órganos.	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia indeterminada
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			Epistaxis	
Desórdenes gastrointestinales		Dolor abdominal	Vómitos Constipación Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.		Acné	Prurito Erupción Urticaria	Edema angioneurótico
Condiciones musculoesqueléticas y sistémicas.			Dolor de cuello	Mialgia
Trastornos del sistema reproductivo y de la mama.	Sangrado genital (incluyendo hemorragia vaginal, manchado) Sangrado por privación hemorragia uterina flujo vaginal		Dolor mamario	
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio		Reacción en el lugar de la inyección (incluido dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección)	Debilidad	
Investigaciones		Aumento de peso		Aumento de la prolactinemia Aumento de la presión arterial

### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar las reacciones adversas luego de que el medicamento se ha autorizado.

Permite monitorear continuamente el balance riesgo/beneficio del medicamento. Se les solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de una reacción adversa a través del sistema nacional de reportes.

**Condición de venta:**

**Con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

### 3.1.13.7 DOCETAXEL

Expediente : 20151870  
Radicado : 20181199150 / 20211015597  
Fecha : 02/02/2021  
Interesado : MYLAN LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada ml de solución inyectable contiene 10 mg de docetaxel

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar la información farmacológica para el producto Docetaxel solución inyectable 10 mg/ml.

**CONCEPTO**: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo DOCETAXEL en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

**Composición**: Cada ml de solución inyectable contiene 10 mg de docetaxel

**Forma farmacéutica**: Solución inyectable

#### Indicaciones:

- **Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.**
- **Pacientes con cáncer de mama operable con ganglios negativos con uno o más factores de alto riesgo.**
- **Coadyuvante y tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos.**
- **Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.**
- **Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.**
- **Tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa.**
- **Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado, no resecable (estadio III o IV), con buen estado funcional.**
- **Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico andrógeno independiente.**
- **En combinación con cisplatino y 5-FU para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.

#### Contraindicaciones:

Docetaxel está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a docetaxel o a cualquiera de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Daño hepático
- Docetaxel no debe ser utilizado en pacientes con un recuento basal de neutrófilos  $<1.500$  células/mm<sup>3</sup>
- Las contraindicaciones para otros medicamentos también se aplican cuando se combinan con docetaxel.
- Embarazo y lactancia.

#### Advertencias y precauciones:

Para los cánceres de mama y pulmón de células no pequeñas, la premedicación con un corticosteroide oral como la dexametasona a una dosis de 16 mg diarios (p. ej., 8 mg dos veces al día) durante 3 días, a partir del día anterior a la infusión de docetaxel, a menos que esté contraindicada, puede reducir la incidencia y la gravedad de la retención de líquidos y la gravedad de las reacciones de hipersensibilidad. Para el cáncer de próstata, la premedicación oral con dexametasona es de 8 mg, 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel.

#### Hematología

La neutropenia es la reacción adversa más común observada con docetaxel. El nadir de neutrófilos se observó en una mediana de 7 días después del tratamiento, pero este intervalo puede ser más corto en los pacientes pretratados. Se debe realizar una monitorización frecuente del hemograma en todos los pacientes tratados con docetaxel. El tratamiento con docetaxel no debe reanudarse hasta que los recuentos de neutrófilos hayan aumentado a un nivel  $\geq 1500/\text{mm}^3$ .

En caso de neutropenia grave ( $< 500/\text{mm}^3$  durante 7 días o más) durante un ciclo de docetaxel, se recomienda reducir la dosis en ciclos posteriores o tomar las medidas sintomáticas adecuadas.

En pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (protocolo TCF), la profilaxis con G-CSF puede reducir la incidencia de neutropenia febril e infecciones neutropénicas. Los pacientes tratados con el protocolo TCF deben recibir G-CSF como profilaxis para disminuir el riesgo de neutropenia complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes tratados con el protocolo TCF deben ser monitorizados cuidadosamente.

En los pacientes tratados con docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida (protocolo TAC), se observó neutropenia febril y/o infección neutropénica en tasas más bajas cuando los pacientes recibieron profilaxis primaria de LCR G. Se debe considerar la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes que reciben terapia adyuvante con el protocolo TAC para el cáncer de mama para reducir el riesgo de neutropenia

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

complicada (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). Los pacientes tratados con el protocolo TAC deben ser monitorizados cuidadosamente.

#### Reacciones gastrointestinales

Se recomienda precaución en pacientes con neutropenia, que tienen un riesgo particular de desarrollar complicaciones gastrointestinales. Aunque la mayoría de los casos ocurrieron durante el primer o segundo ciclo de tratamiento con docetaxel como protocolo, la enterocolitis puede ocurrir en cualquier momento y llevar a la muerte el primer día de aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Los pacientes deben ser vigilados de cerca debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir a los pocos minutos de comenzar una infusión de docetaxel; Por esta razón, se debe disponer de equipos médicos adecuados para tratar la hipotensión y el broncoespasmo. Las manifestaciones menores, como enrojecimiento o reacciones cutáneas localizadas, no justifican la interrupción del tratamiento.

Por otro lado, las reacciones graves, como hipotensión grave, broncoespasmo o erupción cutánea/eritema generalizado, requieren la interrupción inmediata del docetaxel y el inicio de la terapia sintomática. Docetaxel no debe volver a administrarse a pacientes que hayan experimentado reacciones graves de hipersensibilidad. Es probable que los pacientes que han desarrollado previamente una reacción de hipersensibilidad al paclitaxel desarrollen una reacción de hipersensibilidad al docetaxel, incluida una reacción de hipersensibilidad más grave. Estos pacientes deben ser monitorizados estrechamente al iniciar el tratamiento con docetaxel.

#### Reacciones cutáneas

Se han observado casos de eritema cutáneo localizado en las extremidades (palmas de las manos y plantas de los pies), acompañado de edema y seguido de descamación. Se notificaron síntomas graves, como erupción cutánea seguida de descamación que condujo a la interrupción temporal o permanente del tratamiento con docetaxel.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAE) como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) con el tratamiento con docetaxel. Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de estas manifestaciones cutáneas graves y vigilados de cerca. Si se presentan signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento con docetaxel.

#### Retención de líquidos

Los pacientes con retención severa de líquidos, como pleuresía, pericarditis y ascitis, deben ser monitoreados particularmente.

#### Afecciones respiratorias

Se han notificado casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía/enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar intersticial difusa,

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fibrosis pulmonar e insuficiencia respiratoria, a veces mortal. Se han notificado casos de neumonitis por radiación en pacientes tratados concomitantemente con radioterapia. En caso de aparición o empeoramiento de los síntomas pulmonares, es aconsejable vigilar de cerca al paciente, realizar estudios rápidos e iniciar un tratamiento adecuado. Se recomienda interrumpir el tratamiento con docetaxel hasta que se realice un diagnóstico. El uso temprano de cuidados de apoyo puede contribuir a la mejora de la condición del paciente. El beneficio de tomar docetaxel debe evaluarse cuidadosamente.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes tratados con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia y con niveles de transaminasas (ALT y/o AST) superiores a 1,5 veces el LSN, asociados a niveles séricos de fosfatasa alcalina superiores a 2,5 veces el LSN, el riesgo de desarrollar eventos adversos graves como muerte tóxica (incluyendo sepsis y hemorragia gastrointestinal que pueden ser mortales), Se incrementa la neutropenia febril, infecciones, trombocitopenias, estomatitis y astenia. Por lo tanto, la dosis recomendada de docetaxel en pacientes con una función hepática (HFB) elevada es de 75 mg/m<sup>2</sup>, y se debe realizar una prueba de función hepática (HBF) al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo de tratamiento.

En pacientes con bilirrubinemia mayor que LSN y/o ALT y AST mayor de 3,5 veces LSN asociado a fosfatasas alcalinas mayores de 6 veces LSN, no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe administrar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado.

En el tratamiento del adenocarcinoma gástrico en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, el estudio clínico pivotal excluyó a los pacientes con niveles de transaminasas (AST y/o ALT) superiores a 1,5 veces el LSN asociados a fosfatasas alcalinas superiores a 2,5 veces el LSN y niveles de bilirrubina superiores a 1 veces el LSN. En consecuencia, para estos pacientes, no se puede recomendar ninguna reducción de la dosis y no se debe administrar docetaxel a menos que esté estrictamente indicado. No hay datos sobre la insuficiencia hepática tratada con docetaxel en combinación en las otras indicaciones.

#### Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave tratados con docetaxel.

Este medicamento contiene Macrogol 300 que puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad en personas con insuficiencia renal.

#### Sistema nervioso

La aparición de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis.

#### Toxicidad cardíaca

Se ha observado insuficiencia cardíaca en pacientes que reciben docetaxel en combinación con trastuzumab, particularmente después de quimioterapia que contiene una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Puede ser de moderada a grave, o incluso mortal.

Cuando es probable que los pacientes sean tratados con docetaxel en combinación con trastuzumab, deben ser evaluados para el tratamiento cardíaco antes del tratamiento.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La función cardíaca debe controlarse durante el tratamiento (p. ej., cada 3 meses) para ayudar a identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar disfunción cardíaca. Para obtener más detalles, consulte el resumen de las características del producto de trastuzumab.

Se han notificado arritmias ventriculares, incluyendo taquicardias ventriculares (a veces mortales) en pacientes tratados con docetaxel en combinación con tratamientos como doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

Se recomienda una evaluación cardíaca antes de iniciar el tratamiento con docetaxel.

#### Afecciones oculares

Se han notificado casos de edema macular cistoide (CMO) en pacientes tratados con docetaxel.

Los pacientes con discapacidad visual deben someterse a un examen oftalmológico rápido y completo. Si se diagnostica EMC, se debe interrumpir el tratamiento con docetaxel e iniciar el tratamiento adecuado.

#### Segundo cáncer primario

Se han notificado segundos cánceres primarios cuando se recetó docetaxel con terapias contra el cáncer que se sabe que están asociadas con segundos cánceres primarios. Los segundos cánceres primarios (como la leucemia mieloide aguda, el síndrome mielodisplásico y el linfoma no Hodgkin) pueden presentarse varios meses o años después del tratamiento con docetaxel. Se debe realizar un seguimiento de los pacientes para detectar un segundo cáncer primario.

#### Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con docetaxel después del primer o segundo ciclo. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral (p. ej., con insuficiencia renal, hiperuricemia, tumor grande, progresión rápida) deben ser monitorizados estrechamente. Se recomienda la corrección de la deshidratación y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes del inicio del tratamiento.

#### Diverso

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante 2 meses después de completar la terapia con docetaxel. Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con docetaxel.

Debe evitarse la administración concomitante de docetaxel con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol).

#### Precauciones especiales para su uso en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama

##### Neutropenia complicada

En pacientes con neutropenia complicada (neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se debe considerar el uso de G-CSF y la reducción de la dosis.

#### Efectos gastrointestinales

Los síntomas como dolor abdominal temprano y sensibilidad, fiebre, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave y deben evaluarse y tratarse con prontitud.

#### **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)**

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento y durante el período de seguimiento. En las pacientes tratadas con TAC por cáncer de mama invasivo en los ganglios linfáticos, se demostró que el riesgo de ICC es mayor en el primer año después del tratamiento.

#### **Pacientes con al menos 4 ganglios linfáticos invadidos**

Dado que el beneficio observado en pacientes con al menos 4 ganglios linfáticos invadidos no fue estadísticamente significativo sobre la supervivencia libre de enfermedad (SMS) y la supervivencia global (SG), el análisis final no demostró plenamente la relación beneficio/riesgo positiva del protocolo TAC en pacientes con al menos 4 ganglios linfáticos invadidos.

#### **Población anciana**

##### ***Precauciones para su uso en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama***

Hay datos limitados disponibles sobre el uso de docetaxel en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida en pacientes mayores de 70 años.

##### ***Precauciones para su uso en el cáncer de próstata resistente a la castración***

En un estudio sobre cáncer de próstata (TAX 327) de 333 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas, 209 pacientes tenían 65 años o más y 68 pacientes tenían más de 75 años. En los pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas, la incidencia de alteraciones en las uñas atribuidas al fármaco fue al menos un 10% mayor en los pacientes de 65 años o más que en los sujetos más jóvenes. La incidencia de fiebre, diarrea, anorexia y edema periférico atribuida al fármaco fue al menos un 10% mayor en pacientes de 75 años o más que en sujetos menores de 65 años.

##### ***Precauciones para su uso en el cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas***

En un estudio realizado en el cáncer de próstata sensible a las hormonas (STAMPEDE), de los 545 pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas, 296 tenían 65 años o más y 48 tenían 75 años o más. En el grupo de docetaxel, se notificaron más reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, anemia, retención de líquidos, disnea y alteraciones ungueales en pacientes  $\geq$  65 años que en pacientes menores de 65 años. Ninguno de estos aumentos de frecuencia alcanzó una diferencia del 10% con respecto al grupo de control. En pacientes de 75 años o más, se han notificado casos de neutropenia, anemia, diarrea, disnea o infección de las vías respiratorias superiores con una incidencia mayor (al menos un 10% mayor).

##### ***Precauciones de uso en el cáncer de adenocarcinoma gástrico***

En un estudio de cáncer gástrico, de los 300 pacientes (221 pacientes en fase III y 79 pacientes en fase II) tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo, 74 pacientes tenían 65 años o más y 4 pacientes tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los ancianos en comparación con los

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes más jóvenes. La incidencia de las siguientes reacciones adversas (independientemente del grado) letargo, estomatitis, infecciones, fue al menos un 10% mayor en pacientes de 65 años o más que la observada en sujetos más jóvenes. Los adultos mayores tratados con el protocolo TCF serán monitoreados cuidadosamente.

#### **Dosificación y Grupo Etario:**

Para cánceres de mama, pulmón no microcítico, gástrico y de cabeza y cuello, premedicación que consiste en un corticosteroide oral, como dexametasona 16 mg por día (p. Ej. 8 mg BID) durante 3 días comenzando 1 día antes de la administración de docetaxel, a menos que esté contraindicado, puede ser usado. El G-CSF profiláctico puede usarse para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

Para el cáncer de próstata, dado el uso concomitante de prednisona o prednisolona, el régimen de premedicación recomendado es dexametasona oral 8 mg 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la infusión de docetaxel.

Docetaxel se administra como una infusión de una hora cada tres semanas.

#### **Cáncer de mama**

En el tratamiento adyuvante del cáncer de mama compatible con ganglios positivos y negativos, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup> administrada una hora después de la doxorubicina 50 mg / m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 500 mg / m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 6 ciclos.

Para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg / m<sup>2</sup> en monoterapia.

En el tratamiento de primera línea, se administra docetaxel 75 mg / m<sup>2</sup> en terapia de combinación con doxorubicina (50 mg / m<sup>2</sup>).

En combinación con trastuzumab, la dosis recomendada de docetaxel es de 100 mg / m<sup>2</sup> cada tres semanas, con trastuzumab administrado semanalmente. La infusión inicial de docetaxel comenzó el día después de la primera dosis de trastuzumab. Las dosis posteriores de docetaxel se administraron inmediatamente después de la finalización de la infusión de trastuzumab, si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

En combinación con capecitabina, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup> cada tres semanas, combinada con capecitabina a 1250 mg / m<sup>2</sup> dos veces al día (dentro de los 30 minutos posteriores a una comida) durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 1 semana. Para el cálculo de la dosis de capecitabina según el área de superficie corporal.

#### **Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

En pacientes no tratados previamente con quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas, la pauta posológica recomendada es docetaxel 75 mg / m<sup>2</sup> inmediatamente seguido de cisplatino 75 mg / m<sup>2</sup> durante 30-60 minutos.

Para el tratamiento después del fracaso de la quimioterapia basada en platino previa, la dosis recomendada es de 75 mg / m<sup>2</sup> como agente único.

### **Cáncer de próstata**

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup>. Prednisona o prednisolona 5 mg por vía oral dos veces al día se administra de forma continua.

### **Adenocarcinoma gástrico**

La dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup> como una infusión de 1 hora, seguida de cisplatino 75 mg / m<sup>2</sup>, como infusión de 1 a 3 horas (ambos en el día 1 solamente), y seguida de 5-fluorouracilo 750 mg / m<sup>2</sup> por día administrado como una infusión continua de 24 horas durante 5 días, comenzando al final de la infusión de cisplatino. El tratamiento se repite cada tres semanas. Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada para la administración de cisplatino. El G-CSF profiláctico se debe usar para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas.

### **Cáncer de cabeza y cuello**

Los pacientes deben recibir premedicación con antieméticos e hidratación adecuada (antes y después de la administración de cisplatino). El G-CSF profiláctico puede usarse para mitigar el riesgo de toxicidades hematológicas. Todos los pacientes en el brazo que contenía docetaxel de los estudios TAX 323 y TAX 324 recibieron antibióticos profilácticos.

#### **• Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)**

Para el tratamiento de inducción del carcinoma de células escamosas inoperable localmente avanzado de cabeza y cuello (SCCHN), la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup> como una infusión de 1 hora seguida de cisplatino 75 mg / m<sup>2</sup> durante 1 hora, el primer día, seguido por 5-fluorouracilo como infusión continua a 750 mg / m<sup>2</sup> por día durante cinco días. Este régimen se administra cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir radioterapia.

#### **• Quimioterapia de inducción seguida de quimio radioterapia (TAX 324)**

Para el tratamiento de inducción de pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado (técnicamente irreseccable, baja probabilidad de curación quirúrgica y con el objetivo de conservar el órgano) de la cabeza y el cuello (SCCHN), la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup> como 1 hora de infusión intravenosa en el día 1, seguido de cisplatino 100 mg / m<sup>2</sup> administrado como una infusión de 30 minutos a 3 horas, seguido de 5-fluorouracilo 1000 mg / m<sup>2</sup> / día como infusión continua desde el día 1 al día 4. Este régimen es administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos. Después de la quimioterapia, los pacientes deben recibir quimio radioterapia.

### **Ajustes de dosis durante el tratamiento**

#### **General**

Docetaxel debe administrarse cuando el recuento de neutrófilos es  $\geq 1,500$  células / mm<sup>3</sup>. En pacientes que experimentaron neutropenia febril, neutrófilos  $<500$  células / mm<sup>3</sup> durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante el tratamiento con docetaxel, la dosis de docetaxel debería reducirse de 100 mg / m<sup>2</sup> a 75 mg / m<sup>2</sup> y / o 75 mg / m<sup>2</sup> a 60 mg / m<sup>2</sup>.

Si el paciente continúa experimentando estas reacciones a 60 mg / m<sup>2</sup>, el tratamiento debe suspenderse.

#### Terapia adyuvante para el cáncer de mama

En un ensayo pivotal en pacientes que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama y que experimentaron neutropenia complicada (incluyendo neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se recomendó usar G-CSF para proporcionar cobertura profiláctica (por ejemplo, del día 4 al 11) en todos ciclos posteriores. Los pacientes que continúan experimentando esta reacción deben permanecer en G-CSF y tienen su dosis de docetaxel reducida a 60 mg / m<sup>2</sup>.

Sin embargo, en la práctica clínica, la neutropenia podría ocurrir antes. Por lo tanto, el uso de G-CSF debe considerarse una función del riesgo neutropénico del paciente y las recomendaciones actuales. Los pacientes que experimentan estomatitis de Grado 3 o 4 deben reducir su dosis a 60 mg / m<sup>2</sup>.

#### En combinación con cisplatino

Para pacientes que reciben dosis iniciales de docetaxel 75 mg / m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y cuyo nadir de plaquetas durante el curso previo de la terapia es <25000 células / mm<sup>3</sup>, o en pacientes que experimentan neutropenia febril, o en pacientes con toxicidades graves no hematológicas, la dosis de docetaxel en los ciclos posteriores debe reducirse a 65 mg / m<sup>2</sup>.

#### En combinación con capecitabina

- Para los pacientes que desarrollen la primera aparición de toxicidad de Grado 2, que persiste en el momento del próximo tratamiento con docetaxel / capecitabina, postergue el tratamiento hasta que se resuelva en el Grado 0-1, y reanude al 100% de la dosis original.
- Para los pacientes que desarrollen la segunda aparición de toxicidad de Grado 2 o la primera aparición de toxicidad de Grado 3 en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento, postergue el tratamiento hasta que se resuelva en Grado 0-1, luego reanude el tratamiento con docetaxel 55 mg / m<sup>2</sup>.
- Para cualquier aparición posterior de toxicidades, o cualquier toxicidad de Grado 4, suspenda la dosis de docetaxel.

#### En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo

Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg / m<sup>2</sup>. Si se producen episodios posteriores de neutropenia complicada, la dosis de docetaxel debe reducirse de 60 a 45 mg / m<sup>2</sup>. En caso de trombocitopenia de grado 4, la dosis de docetaxel debe reducirse de 75 a 60 mg / m<sup>2</sup>. Los pacientes no deben ser retirados con ciclos posteriores de docetaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel >1.500 células / mm<sup>3</sup> y las plaquetas se recuperan a un nivel > 100,000 células / mm<sup>3</sup>. Interrumpir el tratamiento si estas toxicidades persisten.

**Modificaciones de dosis recomendadas para toxicidades gastrointestinales en pacientes tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (5-FU):**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Toxicidad	Ajuste de dosis
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU en un 20%. Segundo episodio: luego reduzca la dosis de docetaxel en un 20%.
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir las dosis de docetaxel y 5-FU en un 20%. Segundo episodio: interrumpir el tratamiento.
Estomatitis / mucositis grado 3	Primer episodio: reducir la dosis de 5-FU en un 20%. Segundo episodio: detener solo 5-FU, en todos los ciclos posteriores. Tercer episodio: reducir la dosis de docetaxel en un 20%.
Estomatitis / mucositis grado 4	Primer episodio: detenga solo 5-FU, en todos los ciclos posteriores. Segundo episodio: reducir la dosis de docetaxel en un 20%.

En los pacientes que recibieron un tratamiento de inducción con docetaxel para el SCCHN escamoso localmente avanzado inoperable y que experimentaron neutropenia complicada (incluyendo neutropenia prolongada, neutropenia febril o infección), se recomendó utilizar G-CSF para proporcionar cobertura profiláctica (p. Ej., Día 6 -15) en todos los ciclos posteriores.

### Poblaciones Especiales

**Pacientes con insuficiencia hepática:** basados en datos farmacocinéticos con docetaxel a 100 mg / m<sup>2</sup> como agente único, pacientes que tienen ambas elevaciones de transaminasas (ALT y / o AST) mayores de 1,5 veces el límite superior del rango normal (LSN) y alcalina fosfatasa mayor de 2.5 veces el ULN, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg / m<sup>2</sup>. Para aquellos pacientes con bilirrubina sérica > LSN y / o ALT y AST > 3.5 veces el LSN asociado con fosfatasa alcalina > 6 veces el LSN, no se recomienda la reducción de la dosis y docetaxel no debe usarse a menos que esté estrictamente indicado. En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico, los pacientes excluidos con ALT y / o AST > 1.5 x LSN asociado con fosfatasa alcalina > 2.5 x LSN, y bilirrubina > 1 x UNL; para estos pacientes, no se pueden recomendar reducciones de dosis y docetaxel no debe usarse a menos que esté

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**estrictamente indicado. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática tratados con docetaxel en combinación en las otras indicaciones.**

**Niños y adolescentes: la experiencia en niños y adolescentes es limitada.**

**Adultos mayores: en base a un análisis farmacocinético de la población, no hay instrucciones especiales para su uso en ancianos.**

**En combinación con capecitabina, para pacientes de 60 años de edad o más, se recomienda una reducción de la dosis inicial de capecitabina al 75%**

#### **Interacciones:**

**La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.**

**Los estudios in vitro han demostrado que el metabolismo del docetaxel puede verse alterado por la administración concomitante de compuestos que inducen, inhiben o son metabolizados por el citocromo P450-3A (y los que inhiben competitivamente) como la ciclosporina, el ketoconazol y la eritromicina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se trate de forma concomitante con docetaxel y cualquiera de estos medicamentos debido a la posibilidad de interacciones significativas.**

**En combinación con los inhibidores del CYP3A4, la aparición de eventos adversos relacionados con el docetaxel puede aumentar como resultado de una reducción de su metabolismo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol), se justifica una estrecha monitorización clínica y puede ser apropiado ajustar la dosis de docetaxel durante el tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A4 (ver sección 4.4). En un estudio farmacocinético realizado en 7 pacientes, la administración conjunta de docetaxel con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, condujo a una disminución significativa en el aclaramiento de docetaxel del 49%.**

**La farmacocinética de docetaxel en presencia de prednisona se ha estudiado en pacientes con cáncer de próstata metastásico. El docetaxel es metabolizado por el citocromo CYP3A4 y se sabe que la prednisona induce el CYP3A4. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo de la prednisona sobre la farmacocinética de docetaxel.**

**El docetaxel se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (> 95%). Aunque no se han estudiado formalmente las posibles interacciones in vivo del docetaxel y los fármacos administrados concomitantemente, las interacciones in vitro con agentes altamente unidos a proteínas, como la eritromicina, la difenhidramina, el propranolol, la propafenona, la fenitoína, los salicilatos, el sulfametoxazol y el valproato de sodio, no afectaron a la unión del docetaxel a las proteínas plasmáticas. La dexametasona tampoco afectó la unión de docetaxel a las proteínas plasmáticas. El docetaxel no influyó en la unión de la digitoxina.**

Los parámetros farmacocinéticos de docetaxel, doxorrubicina y ciclofosfamida no se ven alterados por su coadministración. Los datos limitados de un estudio no controlado sugirieron una interacción entre docetaxel y carboplatino. En combinación con docetaxel, el aclaramiento de carboplatino es un 50% más alto que los valores observados previamente para la monoterapia con carboplatino.

Reacciones adversas:

### Efectos indeseables

#### Resumen del perfil de seguridad para todas las indicaciones

Las reacciones adversas que se consideran posibles o probablemente relacionadas con la administración de docetaxel se han notificado de:

- 1312 y 121 pacientes que recibieron docetaxel en monoterapia 100 mg/m<sup>2</sup> y 75 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.
- 258 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con doxorrubicina.
- 406 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino.
- 92 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con trastuzumab.
- 255 pacientes que recibieron docetaxel en combinación con capecitabina.
- 332 pacientes (TAX 327) que recibieron docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona (a continuación, se presentan reacciones adversas clínicamente importantes y relacionadas con el tratamiento).
- 1276 pacientes (744 y 532 en TAX 316 y GEICAM 9805, respectivamente) que recibieron docetaxel en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida (los eventos adversos clínicamente importantes y emergentes del tratamiento se analizan a continuación).
- 300 pacientes con adenocarcinoma gástrico (221 pacientes en fase III y 79 pacientes en fase II) que recibieron docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (a continuación, se analizan los efectos adversos clínicamente importantes y emergentes del tratamiento).
- 174 y 251 pacientes con cáncer del tracto aerodigestivo superior tratados con docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo (a continuación, se presentan reacciones adversas clínicamente importantes y emergentes del tratamiento).
- 545 pacientes (estudio STAMPEDE) tratados con docetaxel en combinación con prednisona o prednisolona y una TPA.

Estas reacciones adversas se describieron utilizando los criterios de valoración de toxicidad comunes del NCI (Grado 3 = G3; Grado 3-4 = G3/4; Grado 4 = G4), así como los términos COSTART y MedRA. Las frecuencias se definen como: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); indeterminado (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas deben presentarse en orden descendente de gravedad.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso de docetaxel en monoterapia fueron: neutropenia (que fue reversible y no acumulativa; la mediana de inicio del nadir y la mediana de duración de la neutropenia grave ( $< 500/\text{mm}^3$ ) fueron de 7 días),

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se combina con otros citotóxicos.

Para la combinación con trastuzumab, se presentan reacciones adversas (todos los grados) reportadas en al menos el 10% de los casos. Se observó un aumento en la incidencia de eventos adversos graves (40% vs. 31%) y eventos adversos de grado 4 (34% vs. 23%) para la combinación con trastuzumab en comparación con docetaxel en monoterapia.

Para la combinación con capecitabina, se presentan las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) en un estudio de fase III en pacientes tratadas por cáncer de mama después de que fracasara el tratamiento con una antraciclina (ver resumen de las características del producto de capecitabina).

Para la combinación con TPA y con prednisona o prednisolona (estudio STAMPEDE), se presentan reacciones adversas ocurridas durante los 6 ciclos de tratamiento con docetaxel y que tienen al menos un 2% más de incidencia en el grupo de tratamiento con docetaxel en comparación con el grupo control, y se clasifican de acuerdo con la escala de calificación CTCAE.

Las siguientes reacciones adversas se han observado comúnmente con docetaxel:

**Trastornos del sistema inmunitario:**

Las reacciones de hipersensibilidad generalmente ocurrieron a los pocos minutos de comenzar una infusión de docetaxel y generalmente fueron de leves a moderadas. Los síntomas más comúnmente reportados fueron enrojecimiento, erupción cutánea con o sin prurito, sensación de constricción torácica, dolor de espalda, disnea y fiebre o escalofríos. Las reacciones graves se caracterizaron por hipotensión y/o broncoespasmo o erupción cutánea/eritema generalizado.

**Trastornos del sistema nervioso:**

La aparición de neurotoxicidad periférica grave requiere una reducción de la dosis. Los signos neurosensoriales leves a moderados se caracterizan por parestesias, disestesias o sensaciones dolorosas similares al ardor. Las manifestaciones neuromotoras se caracterizan principalmente por debilidad.

**Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo:**

Se observaron reacciones cutáneas reversibles y generalmente se consideraron leves a moderadas. Las reacciones se caracterizaron por una erupción cutánea con erupciones localizadas principalmente en los pies y las manos (incluidos los síndromes mano-pie graves), pero también en los brazos, la cara o el pecho, y se asociaron con frecuencia al prurito. Estas erupciones cutáneas generalmente ocurrieron dentro de una semana después de la infusión de docetaxel.

Los síntomas graves, como erupción cutánea seguida de descamación, que rara vez conducen a la interrupción temporal o permanente del tratamiento con docetaxel, se

notificaron con menor frecuencia. Los trastornos graves de las uñas se caracterizan por hipo o hiperpigmentación de las uñas y, a veces, dolor y onicólisis.

**Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración:**

Las reacciones en el lugar de la inyección solían ser leves y se manifestaban como hiperpigmentación, inflamación, enrojecimiento o sequedad de la piel, flebitis o extravasación e hinchazón de la vena. La retención de líquidos puede provocar edema periférico y, con menos frecuencia, derrame pleural, derrame pericárdico, ascitis y aumento de peso. El edema periférico suele comenzar en las extremidades inferiores y puede generalizarse con un aumento de peso de 3 kg o más. La retención de líquidos es acumulativa en incidencia y gravedad.

***Lista tabulada de reacciones adversas en cáncer de mama para la monoterapia con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>***

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5,7%; incluyendo sepsis y neumonía, mortales en el 1,7% de los casos)	Infección asociada a neutropenia G4 (G3/4: 4,6%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G4: 76,4%); anemia (G3/4: 8,9%); Neutropenia febril	Trombocitopenia (G4: 0,2%)	
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (G3/4: 5,3%)		
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 4,1%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 4%); Disgeusia (grave 0,07%)		
Afecciones cardíacas		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
Enfermedades vasculares		Hipotensión; Hipertensión;	

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
		Hemorragia	
Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Disnea (grave: 2,7%)		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 5,3%); diarrea (G3/4: 4%); Náuseas (G3/4: 4%); Vómitos (G3/4: 3%)	Estreñimiento (grave: 0,2%); Dolor abdominal (intenso 1%); Hemorragia gastrointestinal (grave: 0,3%)	Esofagitis (grave: 0,4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacciones cutáneas (G3/4: 5,9%); Deterioro de las uñas (grave: 2,6%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (grave: 1,4%)	Artralgia	
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Retención de líquidos (grave: 6,5%); Astenia (grave: 11,2%) Dolor	Reacción en el lugar de la infusión; Dolor torácico no cardíaco (intenso: 0,4%)	
Investigaciones		elevación de bilirrubina (G3/4 < 5%); Elevación de las fosfatasas alcalinas (G3/4 < 4%); Elevación de ASTs (G3/4 < 3%); Elevación de ALT (G3/4 < 2%)	

**Descripción de algunas reacciones adversas en cáncer de mama para la monoterapia con docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>**

**Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

**Raras: episodios hemorrágicos asociados a trombocitopenia de grado 3/4.**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuencia no conocida: leucopenia

**Trastornos del sistema nervioso**

Se dispone de datos de reversibilidad para el 35,3% de los pacientes que experimentaron manifestaciones neurotóxicas tras el tratamiento con docetaxel en monoterapia a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. Estos efectos fueron reversibles espontáneamente en 3 meses.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras: 1 caso de alopecia no reversible al final del estudio. El 73% de las reacciones cutáneas fueron reversibles en 21 días.

**Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración**

En cuanto a la retención de líquidos, la mediana de la dosis acumulada en el momento de la interrupción fue superior a 1.000 mg/m<sup>2</sup> y la mediana del tiempo hasta la reversibilidad fue de 16,4 semanas (rango de 0 a 42 semanas). El inicio de la retención de líquidos de moderada a grave se retrasa (dosis acumulada mediana: 818,9 mg/m<sup>2</sup>) en los pacientes que recibieron premedicación en comparación con los pacientes que no la recibieron (dosis acumulada mediana: 489,7 mg/m<sup>2</sup>); sin embargo, esta manifestación se ha reportado en algunos pacientes durante los primeros ciclos de tratamiento.

**Lista tabulada de reacciones adversas en el cáncer de pulmón de células no pequeñas para la monoterapia con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Infecciones e infestaciones	Infecciones (G3/4: 5%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G4: 54,2%); anemia (G3/4: 10,8%); Trombocitopenia (G4: 1,7%)	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (no grave)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 0,8%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2,5%)
Afecciones cardíacas		Arritmia (no grave)
Enfermedades vasculares		Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	náuseas (G3/4: 3,3%); Estomatitis (G3/4: 1,7%); Vómitos (G3/4: 0,8%); Diarrea (G3/4: 1,7%)	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Reacción cutánea (G3/4: 0,8%)	Alteración de la uña (grave: 0,8%)

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia (grave: 12,4%); Retención de líquidos (grave: 0,8%); Dolor	
Investigaciones		Elevación de bilirrubina (G3/4 < 2%)

**Lista tabulada de reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorrubicina**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 7,8%)		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G4: 91,7%); anemia (G3/4: 9,4%); Neutropenia febril Trombocitopenia (G4: 0,8%)		
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (G3/4: 1,2%)	
Trastornos metabólicos y nutricionales		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 0,4%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Afecciones cardíacas		Insuficiencia cardíaca; Arritmia (no grave)	
Enfermedades vasculares			Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5%); Estomatitis (G3/4: 7,8%); diarrea (G3/4: 6,2%);		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
	Vómitos (G3/4: 5%); Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteración de las uñas (grave: 0,4%); Reacción cutánea (no grave)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia	
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia (grave: 8,1%); Retención de líquidos (grave: 1,2%); Dolor	Reacción en el lugar de la infusión	
Investigaciones		bilirrubina elevada (G3/4 < 2,5%); Elevación de las fosfatasas alcalinas (G3/4 < 2,5%)	Elevación de ASTs (G3/4 < 1%); Elevación de ALT (G3/4 < 1%)

**Lista tabulada de reacciones adversas en el cáncer de pulmón de células no pequeñas por docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Infecciones	Infección (G3/4: 5,7%)		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G4: 51,5%); anemia (G3/4: 6,9%); Trombocitopenia (G4: 0,5%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (G3/4: 2,5%)		
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3: 3,7%);		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
	Neuropatía motora periférica (G3/4: 2%)		
Afecciones cardíacas		Arritmia (G3/4: 0,7%)	Insuficiencia cardíaca
Enfermedades vasculares		Hipotensión (G3/4: 0,7%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 9,6%); Vómitos (G3/4: 7,6%); diarrea (G3/4: 6,4%); Estomatitis (G3/4: 2%)	Estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Alteración de las uñas (grave: 0,7%); Reacción cutánea (G3/4: 0,2%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (grave: 0,5%)		
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia (grave: 9,9%); Retención de líquidos (grave: 0,7%); Fiebre (G3/4: 1,2%)	Reacción en el lugar de la infusión Dolor	
Investigaciones		elevación de bilirrubina (G3/4: 2,1%); Elevación de ALT (G3/4: 1,3%)	Elevación de ASTs (G3/4: 0,5%); Elevación de las fosfatasas alcalinas (G3/4: 0,3%)

**Lista tabulada de reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G3/4: 32%); Neutropenia febril (incluida la neutropenia asociada con	

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
	fiebre y uso de antibióticos) o neutropenia con sepsis	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	
Afecciones psiquiátricas	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia; Jaqueca; Disgeusia; Hiestesia	
Afecciones oculares	Aumento del lagrimeo; Conjuntivitis	
Afecciones cardíacas		Insuficiencia cardíaca
Enfermedades vasculares	Linfedema	
Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Epistaxis; Dolor faringolaringáceo; Rinofaringitis; Disnea; Tos; Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas; Diarrea; Vómito; Estreñimiento; Estomatitis; Dispepsia; Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia; Eritema; Sarpullido; Alteración de las uñas	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia; Artralgia; Dolor en las extremidades de las extremidades; Dolor óseo; Dolor	
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia; Edema periférico; Pirexia; Fatiga; Inflamación de las membranas mucosas; Dolor;	Letargo

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
	Enfermedad similar a la influenza; Dolor en el pecho; Escalofríos	
Investigaciones	Aumento de peso	

**Descripción de algunas reacciones adversas en cáncer de mama de docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en combinación con trastuzumab:**

**Afecciones cardíacas:**

Se notificó insuficiencia cardíaca sintomática en el 2,2 % de los pacientes que recibieron docetaxel en combinación con trastuzumab, en comparación con el 0 % de los pacientes que recibieron docetaxel solo. En el grupo de docetaxel y trastuzumab, el 64 % de los pacientes había recibido previamente una antraciclina como terapia adyuvante, en comparación con el 55 % en el grupo de docetaxel solo.

**Trastornos hematológicos y del sistema linfático**

Muy frecuentes: la toxicidad hematológica fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel que en los que recibieron docetaxel solo (neutropenia G3/4: 32 vs. 22 %, según los criterios del NCI-CTC). Es posible que estas cifras estén subestimadas ya que, según el hemograma nadir, se sabe que la monoterapia con docetaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> causa neutropenia en el 97% de los pacientes, el 76% de los pacientes de grado 4. La incidencia de neutropenia/neutropenia febril con sepsis también aumentó en los pacientes tratados con Herceptin en combinación con docetaxel en comparación con los tratados con docetaxel solo (23% vs. 17%).

**Lista tabulada de reacciones adversas en cáncer de mama para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con capecitabina**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Infecciones e infestaciones		Candidiasis oral (G3/4: < 1%)
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 63%) Anemia (G3/4: 10%)	Trombocitopenia (G3/4: 3%)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia (G3/4: 1%) Disminución del apetito	Deshidratación (G3/4: 2%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (G3/4: < 1%) Parestesia (G3/4: < 1%)	Mareos Cefalea (G3/4: < 1%) Neuropatía periférica
Afecciones oculares	Aumento de los ojos llorosos	
Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Dolor faringolaríngeo (G3/4: 2%)	Disnea (G3/4: 1%) Tos (G3/4: < 1%)

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
		Epistaxis (G3/4: < 1%)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis (G3/4: 18%) Diarrea (G3/4: 14%) Náuseas (G3/4: 6%) Vómitos (G3/4: 4%) Estreñimiento (G3/4: 1%) Dolor abdominal (G3/4: 2%) Dispepsia	Dolor epigástrico Xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome mano-pie (G3/4: 24%) Alopecia (G3/4: 6%) Alteración de las uñas (G3/4: 2%)	Dermatitis Erupción eritematosa (G3/4: < 1%) Decoloración de las uñas Onicólisis (G3/4: 1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (G3/4: 2%) Artralgia (G3/4: 1%)	Dolor en las extremidades (G3/4: < 1%); Dolor de espalda (G3/4: 1%)
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 3%) Pirexia (G3/4: 1%) Fatiga/debilidad (G3/4: 5%) Edema periférico (G3/4: 1%)	Letargo Dolor
Investigaciones		Pérdida de peso Elevación de la bilirrubina (G3/4: 9%)

**Lista tabulada de reacciones adversas en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,3%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 32%) Anemia (G3/4: 4,9%)	Trombocitopenia (G3/4: 0,6%) Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%); Disgeusia (G3/4: 0%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%)

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<u>Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA</u>	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Afecciones oculares		Aumento del lagrimeo (G3/4: 0,6%)
Afecciones cardíacas		Disminución de la función cardíaca del ventrículo izquierdo (G3/4: 0,3%)
Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas		Epistaxis (G3/4: 0%) Disnea (G3/4: 0,6%) Tos (G3/4: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 2,4%) Diarrea (G3/4: 1,2%) Estomatitis/faringitis (G3/4: 0,9%) Vómitos (G3/4: 1,2%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Alteración de las uñas (no grave)	Erupción cutánea con descamación (G3/4: 0,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia (G3/4: 0,3%) Mialgia (G3/4: 0,3%)
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 3,9%) Retención de líquidos (0,6% grave)	

***Lista tabulada de reacciones adversas en cáncer de próstata localmente avanzado de alto riesgo o cáncer de próstata metastásico sensible a las hormonas para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con prednisona o prednisolona y una TPA (estudio STAMPEDE)***

<u>Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA</u>	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Neutropenia (G3/4: 12%) Anemia Neutropenia febril (G3/4: 15%)	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (G3/4: 1%)
Trastornos endocrinos		Diabetes (G3/4: 1%)
Trastornos metabólicos y nutricionales		Anorexia
Afecciones psiquiátricas	Insomnio (G3: 1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (≥ G3: 2%) Jaqueca	Mareos
Afecciones oculares		Visión borrosa

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Afecciones cardíacas		Hipotensión (G3: 0,3%)
Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	Disnea (G3: 1%) Tos (G3: 0%) Infección del tracto respiratorio superior (G3: 1%)	Faringitis (G3: 0%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (G3: 3%) Estomatitis (G3: 0%) Estreñimiento (G3: 0%) Náuseas (G3: 1%) Dispepsia Dolor abdominal (G3: 0%) Flatulencia	Vómitos (G3: 1%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3: 3%) Alteración de las uñas (G3: 1%)	Sarpullido
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Fatiga (G3/4: 2%) Síndrome similar a la gripe (G3: 0%) Astenia (G3: 0%) Retención de líquidos	Fiebre (G3: 1%) Candidiasis oral Hipocalcemia (G3: 0%) Hipofosfatemia (G3/4: 1%) Hipopotasemia (G3: 0%)

### El estudio GETUG AFU15

**Lista tabulada de reacciones adversas en el cáncer de mama para el tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida: datos agrupados durante el cáncer de mama en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos (TAX 316) y negativos (GEICAM 9805):**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 2,4%) Infección neutropénica (G3/4: 2,6%)		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Anemia (G3/4: 3%) Neutropenia (G3/4: 59,2%) Trombocitopenia (G3/4: 1,6%)		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
	Neutropenia febril (G3/4: NA)		
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (G3/4: 0,6%)	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia (G3/4: 1,5%)		
Trastornos del sistema nervioso	disgeusia (G3/4: 0,6%); Neuropatía periférica sensitiva (G3/4: < 0,1%)	Neuropatía motora periférica (G3/4: 0%);	Síncope (G3/4: 0%) Neurotoxicidad (G3/4: 0%) Somnolencia (G3/4: 0%)
Afecciones oculares	Conjuntivitis (G3/4: < 0,1%)	Aumento del desgarro (G3/4: < 0,1%)	
Afecciones cardíacas		Arritmia (G3/4: 0,1%)	
Enfermedades vasculares	Sofocos (G3/4: 0,5%)	Hipotensión (G3/4: 0%) Flebitis (G3/4: 0%)	Linfedema (G3/4: 0%)
Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas		Tos (G3/4: 0%)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas (G3/4: 5,0%) Estomatitis (G3/4: 6%) Vómitos (G3/4: 4,2%) Diarrea (G3/4: 3,4%) Estreñimiento (G3/4: 0,5%)	Dolor abdominal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (persistente: < 3%) Trastorno de la piel (G3/4: 0,6%) Deterioro de las uñas (G3/4: 0,4%)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia (G3/4: 0,7%) Artralgia (G3/4: 0,2%)		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Trastornos reproductivos y mamarios	Amenorrea (G3/4: NA)		
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Astenia (G3/4: 10,0%) Pirexia (G3/4: NA) Edema periférico (G3/4: 0,2%)		
Investigaciones		Aumento de peso (G3/4: 0%) Pérdida de peso (G3/4: 0,2%)	

Descripción de ciertas reacciones adversas del tratamiento adyuvante con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con doxorrubicina y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama ganglionar positivo (TAX 316) y negativo (GEICAM 9805)

#### Trastornos del sistema nervioso

En el estudio TAX 316, las neuropatías sensoriales periféricas se desarrollaron durante el período de tratamiento y persistieron durante el período de seguimiento en 84 pacientes (11,3%) en el grupo de TAC y en 15 pacientes (2%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana del período de seguimiento de 8 años), persistieron neuropatías sensoriales periféricas en 10 pacientes (1,3%) en el grupo de TAC y en 2 pacientes (0,3%) en el grupo de FAC. En GEICAM 9805, las neuropatías sensoriales periféricas que se desarrollaron durante el período de tratamiento persistieron durante el período de seguimiento en 10 pacientes (1,9%) en el grupo de TAC y 4 pacientes (0,8%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 10 años y 5 meses), las neuropatías sensoriales periféricas persistieron en 3 pacientes (0,6%) en el grupo de TAC y en 1 paciente (0,2%) en el grupo de FAC.

#### Afecciones cardíacas

En el estudio TAX 316, 26 pacientes (3,5 %) en el grupo de TAC y 17 pacientes (2,3 %) en el grupo de FAC tenían insuficiencia cardíaca congestiva. La ICC se diagnosticó en todos los pacientes más de 30 días después del período de tratamiento, con la excepción de un paciente en cada brazo. Dos pacientes en el grupo de TAC y 4 pacientes en el grupo de FAC fallecieron debido a insuficiencia cardíaca.

En el estudio GEICAM 9805, 3 pacientes (0,6%) en el grupo de TAC y 3 pacientes (0,6%) en el grupo de FAC desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva durante el período de seguimiento. Al final del período de seguimiento (mediana real del período de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente tenía ICC en el grupo de TAC y 1 paciente en el grupo de TAC murió debido a miocardiopatía dilatada. La ICC persistió en 1 paciente (0,2%) en el grupo CAF.

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

En el estudio TAX 316, se notificó alopecia persistente durante el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia, en 687 de 744 pacientes con TAC (92,3%) y en 645 de 736 pacientes con FAC (87,6%).

Al final del periodo de seguimiento (mediana de seguimiento en tiempo real de 8 años), la alopecia persistió en 29 pacientes con TAC (3,9%) y 16 pacientes con FAC (2,2%).

En GEICAM 9805, la alopecia de inicio del tratamiento persistió durante el seguimiento en 49 pacientes (9,2%) en el grupo de TAC y 35 pacientes (6,7%) en el grupo de FAC. La alopecia relacionada con el tratamiento comenzó o empeoró durante el seguimiento en 42 pacientes (7,9%) en el grupo de TAC y 30 pacientes (5,8%) en el grupo de FAC. Al final del periodo de seguimiento (mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses), la alopecia persistió en 3 pacientes (0,6%) en el grupo de TAC y en 1 paciente (0,2%) en el grupo de FAC.

### **Trastornos reproductivos y mamarios**

En el estudio TAX 316, se notificó amenorrea durante el período de tratamiento y persistente durante el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia en 202 de 744 pacientes con TAC (27,2 %) y en 125 de 736 pacientes con FAC (17,0 %). La amenorrea persistió al final del período de seguimiento (mediana de tiempo de seguimiento de 8 años) en 121 de 744 pacientes con TAC (16,3%) y 86 pacientes con FAC (11,7%).

En GEICAM 9805, la amenorrea que se presentó durante el período de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento persistió en 18 pacientes (3,4%) en el grupo de TAC y en 5 pacientes (1,0%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana de seguimiento de 10 años y 5 meses), la amenorrea persistió en 7 pacientes (1,3%) en el grupo de TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el grupo de FAC.

### **Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración**

En el estudio TAX 316, se observó edema periférico que se presentó durante el período de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia en 119 de 744 pacientes con TAC (16,0 %) y en 23 de 736 pacientes con FAC (3,1 %). Al final del período de seguimiento (mediana real del período de seguimiento de 8 años), el edema periférico persistió en 19 pacientes con TAC (2,6%) y 4 pacientes con FAC (0,5%).

En el estudio TAX 316, se notificó linfedema que se presentó durante el período de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento después de completar la quimioterapia en 11 de 744 pacientes con TAC (1,5 %) y 1 de 736 pacientes con FAC (0,1 %). Al final del período de seguimiento (mediana de tiempo real de seguimiento de 8 años), el linfedema persistió en 6 pacientes con TAC (0,8 %) y 1 paciente con FAC (0,1 %).

En el estudio TAX 316, se notificó astenia que comenzó durante el período de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento después de la finalización de la quimioterapia en 236 de 744 pacientes del grupo de TAC (31,7 %) y en 180 de 736 pacientes del grupo de FAC (24,5 %). Al final del período de seguimiento (mediana de tiempo real del período de

seguimiento de 8 años), la astenia persistió en 29 pacientes con TAC (3,9%) y 16 pacientes con FAC (2,2%).

En el estudio GEICAM 9805, el edema periférico que se desarrolló durante el período de tratamiento persistió durante el período de seguimiento en 4 pacientes (0,8%) en el grupo de TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento (mediana del período de seguimiento de 10 años y 5 meses), ningún paciente (0%) en el grupo de TAC había desarrollado edema periférico y el edema periférico había persistido en 1 paciente (0,2%) en el grupo de FAC. El linfedema de inicio del tratamiento persistió durante el seguimiento en 5 pacientes (0,9 %) en el grupo de TAC y 2 pacientes (0,4 %) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento, el linfedema había persistido en 4 pacientes (0,8 %) en el grupo de TAC y en 1 paciente (0,2 %) en el grupo de FAC. La astenia que comenzó durante el período de tratamiento y persistió durante el período de seguimiento persistió en 12 pacientes (2,3%) en el grupo de TAC y en 4 pacientes (0,8%) en el grupo de FAC. Al final del período de seguimiento, la astenia persistió en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de TAC y en 2 pacientes (0,4%) en el grupo de FAC.

#### Leucemia aguda / Síndrome mielodisplásico

Después de un seguimiento de 10 años en el estudio TAX 316, se notificó leucemia aguda en 3 de 744 pacientes con TAC (0,4 %) y en 1 de 736 pacientes con FAC (0,1 %). Un paciente del grupo de TAC (0,1 %) y 1 paciente del grupo de FAC (0,1 %) fallecieron de leucemia mieloide aguda durante el período de seguimiento (mediana de seguimiento de 8 años). Se notificó síndrome mielodisplásico en 2 de 744 pacientes en el TAC (0,3 %) y en 1 de 736 pacientes en el grupo FAC (0,1 %).

Después de un seguimiento de 10 años en GEICAM 9805, 1 de cada 532 pacientes tenía leucemia aguda en el grupo de TAC (0,2%). No se han notificado casos en pacientes del grupo CAF. No se diagnosticó síndrome mielodisplásico en ninguno de los grupos de tratamiento.

#### Complicaciones neutropénicas

La siguiente tabla muestra que la incidencia de neutropenia de grado 4, neutropenia febril e infecciones neutropénicas disminuyó en los pacientes que recibieron profilaxis primaria de G-CSF después del inicio del estudio TAC - GEICAM.

#### Complicaciones neutropénicas en pacientes que reciben un protocolo de TAC con o sin profilaxis primaria con G-CSF (GEICAM 9805)

	Sin profilaxis primaria G-CSF (n = 111) n (%)	Con profilaxis primaria G-CSF (n=421) n (%)
Neutropenia (Grado 4)	104 (93.7)	135 (32.1)
Neutropenia febril	28 (25.2)	23 (5.5)
Infección neutropénica	14 (12.6)	21 (5.0)

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infección neutropénica (grado 3-4)	2 (1.8)	5 (1.2)
------------------------------------	---------	---------

**Tabla resumen de reacciones adversas al adenocarcinoma gástrico asociadas con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes
Infecciones e infestaciones	Infección neutropénica; Infección (G3/4: 11,7%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	anemia (G3/4: 20,9%); neutropenia (G3/4: 83,2%); trombocitopenia (G3/4: 8,8%); Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (G3/4: 1,7%)	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia (G3/4: 11,7%)	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 8,7%)	Mareos (G3/4: 2,3%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 1,3%)
Afecciones oculares		Aumento del desgarro (G3/4: 0%)
Trastornos del oído y del laberinto		Hipoacusia (G3/4: 0%)
Afecciones cardíacas		Arritmia (G3/4: 1,0%)
Trastornos gastrointestinales	diarrea (G3/4: 19,7%); náuseas (G3/4: 16%); Estomatitis (G3/4: 23,7%); Vómitos (G3/4: 14,3%)	Estreñimiento (G3/4: 1,0%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,0%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,7%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%)	Erupción cutánea con prurito (G3/4: 0,7%); Alteración de las uñas (G3/4: 0,7%); Piel seca (G3/4: 0%)
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 19,0%); Pirexia (G3/4: 2,3%); Retención de líquidos (grave/potencialmente mortal: 1%)	

**Descripción de ciertas reacciones adversas al cáncer de adenocarcinoma gástrico asociadas con docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo**  
**Trastornos hematológicos y del sistema linfático:**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La neutropenia febril y la infección neutropénica se presentan en el 17,2% y el 13,5% de los pacientes, respectivamente, independientemente del uso de G-CSF. El G-CSF se utilizó como profilaxis secundaria en el 19,3% de los pacientes (10,7% de los ciclos de quimioterapia). La neutropenia febril y la infección neutropénica se produjeron en el 12,1% y el 3,4% de los pacientes que recibieron G-CSF para profilaxis y en el 15,6% y el 12,9% de los pacientes que no recibieron G-CSF, respectivamente.

**Lista tabulada de reacciones adversas en cánceres de cabeza y cuello para docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo**

**· Quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (TAX 323)**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	infección (G3/4: 6,3%); Infección neutropénica		
Tumores benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)		Dolor oncológico (G3/4: 0,6%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G3/4: 76,3%); anemia (G3/4: 9,2%); Trombocitopenia (G3/4: 5,2%)	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (no grave)	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia (G3/4: 0,6%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/Parosmia ; Neuropatía periférica sensitiva (G3/4: 0,6%)	Mareos	
Afecciones oculares		Aumento de los ojos llorosos Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Discapacidad auditiva	
Afecciones cardíacas		Isquemia miocárdica (G3/4: 1,7%)	Arritmia (G3/4: 0,6%)

Acta No. 08 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Enfermedades vasculares		Trastornos venosos (G3/4: 0,6%)	
Trastornos gastrointestinales	náuseas (G3/4: 0,6%); Estomatitis (G3/4: 4,0%); Diarrea (G3/4: 2,9%); Vómitos (G3/4: 0,6%)	Estreñimiento; Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 0,6%); Dolor abdominal; Dispepsia; Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,6%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 10,9%)	Erupción cutánea con prurito; Piel seca; Descamación (G3/4: 0,6%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia (G3/4: 0,6%)	
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 3,4%); Pirexia (G3/4: 0,6%); Retención de líquidos; Edema		
Investigaciones		Aumento de peso	

**- Quimioterapia de inducción seguida de quimiorradiación (TAX 324)**

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (G3/4: 3,6%)	Infección neutropénica	
Tumores benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)		Dolor por cáncer (G3/4: 1,2%)	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	neutropenia (G3/4: 83,5%); anemia (G3/4: 12,4%); trombocitopenia (G3/4: 4,0%); Neutropenia febril		

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas por el sistema de órganos de clase MedRA	Efectos adversos muy frecuentes	Efectos secundarios comunes	Efectos secundarios poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia (G3/4: 12,0%)		
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia/parosmia (G3/4: 0,4%); Neuropatía sensorial periférica (G3/4: 1,2%)	Mareos (G3/4: 2,0%); Neuropatía motora periférica (G3/4: 0,4%)	
Afecciones oculares		Aumento de los ojos llorosos	Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Discapacidad auditiva (G3/4: 1,2%)		
Afecciones cardíacas		Arritmia (G3/4: 2,0%)	Isquemia miocárdica
Enfermedades vasculares			Trastornos venosos
Trastornos gastrointestinales	náuseas (G3/4: 13,9%); Estomatitis (G3/4: 20,7%); Vómitos (G3/4: 8,4%); diarrea (G3/4: 6,8%); Esofagitis/disfagia/odinofagia (G3/4: 12,0%); Estreñimiento (G3/4: 0,4%)	dispepsia (G3/4: 0,8%); Dolor gastrointestinal (G3/4: 1,2%); Hemorragia gastrointestinal (G3/4: 0,4%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia (G3/4: 4,0%) Erupción cutánea con prurito	Piel seca Peladura	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Mialgia (G3/4: 0,4%)	
Trastornos generales y anomalías en el lugar de administración	Letargo (G3/4: 4,0%); Pirexia (G3/4: 3,6%); Retención de líquidos (G3/4: 1,2%); Edema (G3/4: 1,2%)		
Investigaciones	Pérdida de peso		Aumento de peso

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Otras reacciones adversas posteriores a la comercialización incluyen:**

**Tumores benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos):**

Se notificaron neoplasias malignas secundarias en estadio (frecuencia no conocida), incluso linfoma no Hodgkin, con docetaxel, en combinación con otras terapias contra el cáncer que se sabe que están relacionadas con neoplasias malignas secundarias. Se han notificado casos de leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico (poco frecuentes) en estudios clínicos pivotaes de cáncer de mama con el protocolo TAC.

**Trastornos hematológicos y del sistema linfático:**

Se han notificado mielosupresión y otras reacciones adversas hematológicas. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a sepsis o fallo multiorgánico.

**Trastornos del sistema inmunitario:**

Se han reportado algunos casos de shock anafiláctico, a veces fatal.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (frecuencia desconocida) con docetaxel en pacientes que han desarrollado previamente reacciones de hipersensibilidad al paclitaxel.

**Trastornos del sistema nervioso:**

Se han observado casos raros de convulsiones o pérdida transitoria del conocimiento después de la administración de docetaxel. Estas reacciones a veces ocurren durante la infusión del medicamento.

**Afecciones oculares:**

Se han notificado casos muy raros de alteraciones visuales transitorias (destellos, parpadeos, escotomas), que suelen ocurrir durante la infusión del fármaco y en asociación con reacciones de hipersensibilidad. Estos efectos son reversibles tras la interrupción de la perfusión. Se han descrito casos raros de lagrimeo, con o sin conjuntivitis, y de obstrucción del conducto lagrimal con lagrimeo prematuro. Se han notificado casos de edema macular cistoide (CMO) en pacientes tratados con docetaxel.

**Trastornos del oído y del laberinto:**

Se han notificado casos raros de ototoxicidad, hipoacusia y/o pérdida de audición.

**Afecciones cardíacas:**

Se han descrito casos raros de infarto de miocardio.

Se han notificado arritmias ventriculares que incluyen taquicardias ventriculares (frecuencia desconocida), a veces mortales, en pacientes tratados con docetaxel en combinación con tratamientos como doxorubicina, 5-fluorouracilo y/o ciclofosfamida.

**Enfermedades vasculares:**

En raras ocasiones se han notificado eventos tromboembólicos venosos.

**Afecciones respiratorias, torácicas y mediastínicas:**

En raras ocasiones se han notificado casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda y casos de neumonía/enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar intersticial

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

difusa, neumonitis, fibrosis e insuficiencia respiratoria (a veces mortal). Se han notificado casos raros de neumonitis por radiación en pacientes que reciben radioterapia concomitante.

**Afecciones gastrointestinales:**

Se han notificado casos raros de enterocolitis, como colitis, colitis isquémica y enterocolitis neutropénica, con resultados potencialmente mortales (frecuencia desconocida).

Se han notificado casos raros de deshidratación después de eventos gastrointestinales, como enterocolitis y perforaciones gastrointestinales. Se han reportado casos raros de íleo y obstrucción intestinal.

**Trastornos hepatobiliares:**

Se han descrito casos muy raros de hepatitis, a veces mortales, principalmente en pacientes con daño hepático preexistente.

**Afecciones de la piel y del tejido subcutáneo:**

Se han notificado casos de lupus eritematoso cutáneo, erupciones ampollosas como el eritema multiforme y reacciones adversas cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con docetaxel. Se han notificado cambios similares a la esclerodermia, generalmente precedidos por linfedema periférico, con docetaxel. Se han descrito casos de alopecia permanente (frecuencia desconocida).

**Afecciones renales y del tracto urinario:**

Se han notificado casos de insuficiencia renal (en aproximadamente el 20% de estos casos, no hubo factores de riesgo de insuficiencia renal aguda como la administración concomitante de fármacos nefrotóxicos o trastornos gastrointestinales).

**Trastornos y condiciones generales en el lugar de administración:**

En raras ocasiones se han notificado fenómenos de reactivación de la reacción de radiación.

Reacción de refuerzo en el lugar de la inyección: Se han observado casos de recurrencia de reacciones cutáneas en un sitio de extravasación de docetaxel previo después de la administración de docetaxel en un sitio diferente (frecuencia desconocida).

Los casos de retención de líquidos no se acompañaron de episodios agudos de oliguria o hipotensión. En raras ocasiones se han reportado casos de deshidratación y edema pulmonar.

**Trastornos metabólicos y nutricionales**

Se han reportado casos de desequilibrio electrolítico. Se han reportado casos de hiponatremia, principalmente asociados a deshidratación, vómitos y neumonía. Se han observado hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, generalmente asociadas a trastornos gastrointestinales y especialmente a diarrea. Se ha notificado el síndrome de lisis tumoral, que pone en peligro la vida (frecuencia desconocida).

**Trastorno musculoesquelético**

Acta No. 08 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Se han notificado casos de miositis con docetaxel (frecuencia desconocida).**

**Vía de Administración: Intravenosa**

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

Siendo las 16:00 del día 24 de junio de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**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

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEM  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual

Acta No. 08 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16