

Contenido	
ACTA No. 02 DE 2025 Tercera parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	3
3.6.1. GAMMARAAS 5%.....	3
3.6.2. BLAUBIMAX 20%.....	9
3.7. CONSULTAS.....	16
3.7.1 INDICACIONES USO DE ANALGESICOS OPIOIDES – DESABASTECIMIENTO DE METADONA.....	16
3.8. ACLARACIONES.....	19
3.8.1. ALECENSA.....	19
3.8.2. URO-VAXOM® CÁPSULAS.....	27
3.8.3. GONAL-F® INYECTOR 300 UI /0.5 mL.....	28
GONAL-F® INYECTOR 450UI /0.75 mL.....	28
GONAL-F® INYECTOR 900 UI /1.5 mL.....	28
3.8.4. CABOMETYX® 60 MG.....	30
3.8.5. JARDIANCE® tabletas 25 mg.....	48

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 17, 18, 19, 20, 21, 24 Y 25 DE FEBRERO DE 2025

PRIORIZADOS POR DESABASTECIMIENTO Y RIESGO DE DESABASTECIMIENTO,
CONSULTAS Y ACLARACIONES

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

- 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
- 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.8. ACLARACIONES

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 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

2

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. GMMARAAS 5%

Expediente : 19963035
Radicado : 20231135781 / 20241259859
Fecha : 07/10/2024
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S.

Composición: Inmunoglobulina Intravenosa (Humana) (pH4). 5.0 g/frasco de 100 ml (Más de 96% de proteína es inmunoglobulina).

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

1. Terapia de reemplazo: inmunodeficiencia primaria humoral, inmunodeficiencia secundaria, trasplante de médula ósea.
2. Inmunomodulación.
3. Purpura trombocitopénica idiopática
4. Síndrome de Guillan Barre
5. Enfermedad de Kawasaki

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024015170 emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEMNIMB, numeral 3.6.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 03 allegado mediante radicado 20231135781

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2024 numeral 3.6.1., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de actualización del Registro Sanitario para

3

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Inmunoglobulina Intravenosa (Humana) (pH4). 5.0 g/frasco de 100 ml (Más de 96% de proteína es inmunoglobulina).

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

1. **Terapia de reemplazo:** inmunodeficiencia primaria humoral, inmunodeficiencia secundaria, trasplante de médula ósea.
2. **Inmunomodulación.**
3. **Purpura trombocitopénica idiopática**
4. **Síndrome de Guillan Barre**
5. **Enfermedad de Kawasaki**

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05 g/L).
Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias

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

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

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

- **Antecedentes de aterosclerosis.**
- **Múltiples factores de riesgo cardiovascular.**
- **Edad avanzada.**
- **Disminución en el gasto cardiaco.**
- **Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas.**
- **Trastornos de hipercoagulación, períodos prolongados de inmovilización.**
- **Obesidad.**
- **Diabetes mellitus.**
- **Trastorno trombofílico adquirido o congénito.**
- **Antecedentes de enfermedad vascular.**
- **Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos.**

- **Estrógenos.** Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda.
- Nefropatía tubular proximal.
- Nefrosis osmótica. Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:
- Insuficiencia renal pre-existente.
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes.
- Pacientes mayores de 65 años.
- Sepsia.
- Paraproteinemia.

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

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV. A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión. Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis. En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse la velocidad de infusión o suspender el tratamiento.

Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de asa. En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Interacciones:

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

GAMMARAAS® se debe administrar por una línea intravenosa separada; no debe administrarse con otras drogas.

Interferencia con exámenes de laboratorio: después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. Hepatitis a, hepatitis b, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. a, b, d, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. El test de antiglobulina (test de coombs).

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

Reacciones adversas

1. Datos de ensayos clínicos en el extranjero

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

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

(1) Daño sistémico: escalofríos, hiperpirexia, dolor torácico, malestar, palidez, fatiga, edema periorbitario, edema, dolor corporal, etc.

- (2) Daño a la piel y sus accesorios: maculopápula, erupción eritematosa, reacción cutánea localizada, epidermólisis, lesiones eritematosas múltiples, dermatitis (como dermatitis ampollosa), aumento de la sudoración, etc.
- (3) Infección y disfunción inmunitaria: anafilaxia, reacciones alérgicas, reacción relacionada con la infusión, shock anafiláctico, etc.
- (4) Daño al sistema cardiovascular: cianosis, palpitaciones, hipertensión, arritmia, etc.
- (5) Daño al sistema nervioso: mareos, coma, pérdida del conocimiento, temblor, contracción muscular involuntaria, hipoestesia, etc.
- (6) Daño al sistema respiratorio: disnea, taquipnea, apnea, jadeo, edema laríngeo, insuficiencia respiratoria, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, hipoxemia, etc.
- (7) Lesión vascular, sangrado y disfunción de la coagulación: enrojecimiento, flebitis, etc.
- (8) Trastorno mental: agitación, psicosis, letargo, etc.
- (9) Daño al sistema sanguíneo: leucopenia, neutropenia, granulocitopenia, etc.

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

- (1) Daños en la piel y sus accesorios: síndrome de Stevens - Johnson, etc.
- (2) Daño al sistema nervioso: convulsiones, meningitis aséptica, etc.
- (3) Daño al sistema respiratorio: síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, broncoespasmo, etc.
- (4) Lesión vascular, sangrado y disfunción de la coagulación: trombosis, etc.
- (5) Daño al sistema sanguíneo: aumento de la viscosidad del plasma, reacción hemolítica, etc.
- (6) Daño al sistema urinario: daño a la función renal.

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

Vía de administración: Vía intravenosa.

Dosificación y Grupo etario

GAMMARAAS® debe administrarse por vía intravenosa o infundirse después de diluirlo 1 o 2 veces con una inyección de glucosa al 5 %.

Para la perfusión de GAMMARAAS, la velocidad inicial debe ser de 1,0 ml/minuto (aproximadamente 20 gotas/minuto). Si se tolera bien durante los primeros 15 minutos, la velocidad de infusión puede aumentarse gradualmente hasta una velocidad máxima de 3,0 ml/min (aproximadamente 60 gotas/min).

Población pediátrica

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

Embarazo, lactancia, fertilidad

Embarazo:

La seguridad de este medicamento durante el embarazo no se ha establecido en ensayos Clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia.

Se ha demostrado que los productos con IgIV atraviesan la placenta, de manera más intensa durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

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

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

Lactancia:

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

Fertilidad:

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

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica:18.2.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto GammaRaas se considera que:

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

los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.2 BLAUBIMAX 20%

Expediente : 20121742
Radicado : 20231241939 / 20241200804
Fecha : 08/08/2024
Interesado : Blau Farmacéutica S.A.

Composición:

- La sustancia activa es albúmina humana 200 mg/mL (no menos del 95%)
- Los otros ingredientes son: Caprilato de sodio, hidróxido de sodio clorhídrico, cloruro de sodio y agua para inyección.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Shock hipovolémico:

La albúmina se indica en el tratamiento del shock hipovolémico asociado con la pérdida de sangre, el trauma y los procedimientos quirúrgicos.

Las soluciones de albumina son una forma aceptada de resucitación, cuando la terapia con cristaloides no sea efectiva.

Hipoproteinemia:

La albumina se indica en el tratamiento de la hipoproteinemia causada por una pérdida de proteínas plasmáticas. La pérdida de proteínas plasmáticas puede ocurrir por la absorción disminuida en los desórdenes gastrointestinales, por la síntesis inadecuada en las enfermedades crónicas del hígado o por el catabolismo urinario excesivo en las enfermedades crónicas hepáticas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024009602 emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos

9

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión 01 allegado mediante radicado 20231241939
- IPP Versión 01 allegado mediante radicado 20231241939

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024009602 emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.4., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación por cambios normativos y la aprobación de inserto e información para prescribir versión 01 allegados mediante Radicado 20231241939.

Los requerimientos realizados por la Sala estuvieron relacionados con certificar que el producto ALBUMAN® 40g/l corresponde al producto BLAUBIMAX® 20% y ajustes en el inserto e IPP referentes a la indicación la aprobada en el registro sanitario, así como cumplimiento de lineamientos de contraindicaciones, advertencias y precauciones y los demás ítems correspondientes.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

- La sustancia activa es albúmina humana 200 mg/mL (no menos del 95%)
- Los otros ingredientes son: Caprilato de sodio, hidróxido de sodio clorhídrico, cloruro de sodio y agua para inyección.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Restauración y mantenimiento de volumen de sangre circulante donde la deficiencia de volumen ha sido demostrada y es apropiado el uso de un coloide. La elección de albúmina en lugar de coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente individual, con base en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los preparados de albúmina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias y especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se dejará constancia del nombre y del número de lote administrado.

Ante la sospecha de reacciones alérgicas o anafilácticas deberá suspenderse inmediatamente la perfusión. En caso de shock, deben seguirse las pautas establecidas para el tratamiento de shock.

La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente. Los siguientes son ejemplos de estas situaciones:

- Insuficiencia cardíaca descompensada
- Hipertensión
- Varices esofágicas
- Edema pulmonar
- Diátesis hemorrágica
- Anemia grave
- Anuria renal y post-renal

En un análisis de subgrupo post-hoc de pacientes con lesión cerebral traumática de un ensayo controlado aleatorizado en el que se utilizó solución salina frente a albúmina para la reanimación con fluidos de pacientes críticos, la albúmina se asoció a un aumento de la presión intracraneal y una mayor mortalidad en comparación con la solución salina. Por tanto, la albúmina debe utilizarse con precaución en pacientes con lesión cerebral traumática.

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana 200 g/l es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por ello, cuando se administren concentrados de albúmina, deben tomarse medidas para asegurar la adecuada hidratación del paciente. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para evitar sobrecarga circulatoria e hiperhidratación.

Las soluciones de albúmina humana 200-250 g/l contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de albúmina humana 40-50 g/l. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente (ver sección 4.2) y en caso necesario tomar las medidas apropiadas para el restablecimiento o mantenimiento del mismo.

Las soluciones de albúmina no deben diluirse con agua para inyección porque se podría ocasionar hemólisis en el receptor.

Si deben reponerse volúmenes elevados, es necesario realizar controles de la coagulación y del hematocrito. Debe asegurarse una adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y hematíes).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga circulatoria (cefalea, disnea, ingurgitación yugular), o aumento de la tensión arterial,

incremento en la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión inmediatamente.

Agentes transmisibles

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar / inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

No se han comunicado casos de infecciones por virus con albúmina fabricada según las especificaciones y procesos establecidos en la Farmacopea Europea.

Es altamente recomendable que cada vez que se administre albúmina humana 200 g/l a un paciente se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de albúmina humana 200 g/l en niños en ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, la experiencia clínica con la albúmina en niños indica que no son de esperar efectos perjudiciales siempre que se preste especial atención a la dosis para evitar una sobrecarga circulatoria.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 33,4 mg de sodio por vial de 10 ml, 166,8 mg de sodio por frasco/bolsa de 50 ml y 333,5 mg de sodio por frasco/bolsa de 100 ml, equivalente a 1,7%, 8,3% y 16,7%, respectivamente, de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por vial/frasco/bolsa, por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

Posología y forma de administración

La concentración de la preparación de albúmina, la posología y velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente.

Posología

La dosis requerida depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de fluidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina.

Si se va a administrar albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente. Esto puede incluir la determinación de:

- La presión arterial y la frecuencia cardíaca
- La presión venosa central
- La presión de enclavamiento arterial pulmonar
- La diuresis
- Los electrolitos
- El hematocrito/hemoglobina

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de albúmina humana 200 g/l en niños en ensayos clínicos controlados.

Forma de administración

Albúmina humana puede administrarse por vía intravenosa directamente, o bien puede diluirse con una solución isotónica (por ejemplo, solución glucosada al 5% o cloruro de sodio al 0,9%).

La velocidad de perfusión debe ajustarse de acuerdo a las circunstancias individuales y a la indicación. Durante la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

Para más detalles, ver sección 6.6.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones de albúmina humana con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de uso de albúmina humana 200 g/l en mujeres durante el embarazo, no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados. La experiencia clínica con la albúmina sugiere que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso de la gestación, sobre el feto o sobre el neonato.

Lactancia

Se desconoce si albúmina humana 200 g/l se excreta en la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción en leche materna de la albúmina humana. La decisión sobre si se debe continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con albúmina humana se debe hacer sopesando el beneficio de la lactancia para el bebé respecto al beneficio de la terapia con albúmina humana para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con albúmina humana 200 g/l.

Los estudios con animales de experimentación son insuficientes para evaluar la seguridad en relación con la reproducción, el desarrollo del embrión o del feto, el transcurso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal.

Sin embargo, la albúmina es un componente fisiológico de la sangre humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pueden aparecer reacciones leves tales como enrojecimiento, urticaria, fiebre y náuseas. Tales reacciones se presentan raramente y, normalmente, remiten cuando se disminuye la velocidad de perfusión o cuando ésta se suspende.

En casos aislados puede presentarse shock anafiláctico. En estos casos, la perfusión debe suspenderse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Tabla de las reacciones adversas

La siguiente tabla sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y nivel de término preferido) e incluye reacciones adversas con el uso de soluciones de albúmina humana.

No hay datos consistentes sobre frecuencia de reacciones adversas de ensayos clínicos.

Los siguientes datos son consistentes con el perfil de seguridad y experiencia post-comercialización de la solución de albúmina humana Grifols. Como la notificación de reacciones adversas en la post-comercialización es voluntaria y proviene de una población de tamaño desconocido no es posible estimar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones:

Clasificación de órganos del sistema	Reacción adversa	Frecuencia
MedDRA		
Trastornos del sistema inmunológico	Shock anafiláctico Reacción anafiláctica Hipersensibilización	Desconocida
Trastornos vasculares	Rubor	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Desconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Desconocida

Población pediátrica

No hay datos específicos que permitan evaluar la posibilidad de encontrar reacciones adversas diferentes en esta población.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

Sobredosis

En caso de dosificación y velocidad de perfusión altas puede producirse hipervolemia.

Al aparecer los primeros signos de sobrecarga circulatoria (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o incremento de la tensión arterial, aumento de presión venosa central y edema pulmonar, debe suspenderse inmediatamente la perfusión y controlar adecuadamente la situación hemodinámica del paciente.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar inserto y la información para prescribir al presente concepto; asimismo ajustar la información para prescribir de acuerdo con el numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de Insertos/IPP

15

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en la que quede expresamente determinado las indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones y los demás ítems correspondientes.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.0 del producto Blaubimax se considera que:

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

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

3.7 CONSULTAS

3.7.1 INDICACIONES USO DE ANALGESICOS OPIOIDES – DESABASTECIMIENTO DE METADONA

Radicado : 20241147385
Fecha : 30/08/2024
Interesado : Asociación de Toxicología Clínica Colombiana

Solicitud: El interesado consulta sobre los conceptos emitidos en las siguientes actas para los medicamentos que contienen opioides:

- Acta 27 del 2019 (numerales 3.4.11) SEM.
- Acta 18 del 2020 (numerales 3.1.4.2, 3.3.5, 3.3.19) SEM.
- Acta 10 del 2021 (numeral 3.4.3) SEM.
- Acta 11 del 2023 (numerales 3.1.5.1, 3.3.6) SEM.
- Acta 14 del 2024 (numeral 3.8.1) SEMNIMB.

Referente a la consulta, el interesado expone la situación sobre el estado de abastecimiento que presenta el principio activo metadona y las indicaciones del mismo, siendo estas:

“Tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opioides (Heroína y otros fármacos similares a la morfina).”

1. Con base a la CIRCULAR EXTERNA 007 de 2024 emitida por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) el 19 de junio de 2024, favor indicar cuales serían las alternativas con las que contamos en Colombia, recomendadas por las guías de manejo, ¿para el tratamiento de pacientes con trastorno por uso de opioides?
2. Teniendo en cuenta el concepto del Acta 14 de 2024 de la SEM emitido por el INVIMA, favor responder las siguientes preguntas con respecto a la indicación que se unificó para los opioides como principio activo único fue:
 - Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
 - Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
 - Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.
- a. ¿Estas indicaciones aplicarían para la metadona en sus diferentes presentaciones?
- b. ¿Aplicaría para la naloxona inyectable que se utiliza como antídoto en la sobredosis de opioides?
- c. ¿Aplicaría para la naltrexona que se utiliza para tratamiento de craving en el paciente alcohólico?

Desde la ATCC percibimos que en un afán de proteger a la población de eventos adversos derivados de los opioides, como en el caso del riesgo de dependencia a opioides, se generó una recomendación para todos los opioides sin individualizar los pacientes, las patologías, las indicaciones previamente aprobadas y las necesidades del país, y si bien se debe evaluar siempre a los pacientes desde el criterio riesgo/beneficio, no es con la prohibición que se evidencie un impacto real en disminución del riesgo de dependencia.

La investigación y las políticas públicas continúan evaluando el impacto de las directrices de restricción de opioides en la dependencia a largo plazo.

Las directrices de prescripción y los esfuerzos para educar a los profesionales de salud sobre el manejo adecuado del dolor están diseñados para equilibrar el tratamiento efectivo del dolor con la minimización del riesgo de dependencia.

3. ¿Qué pasa con la gran cantidad de pacientes que se manejan en algunas instituciones que cuentan con equipo multidisciplinario con medicina del dolor y otras especialidades, para el tratamiento de dependencia a opioides de prescripción, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio, en los cuales existen estrategias de deshabituación de opioides como la rotación a opioides menos potentes, tipo hidromorfona, tramadol, tapentadol, o la desprescripción vigilada que se hace en los pacientes que se hospitalizan para tal fin.?

¿Se podrían utilizar a pesar de la unificación de indicaciones para los opioides por parte del INVIMA?

4. Entendiendo que la preocupación de la Sala Especializada de Medicamentos del INVIMA sea el riesgo de dependencia a opioides, existen estrategias y alternativas con evidencia científica que pueden disminuir el riesgo de dependencia y mal uso de los opioides, que se podrían implementar en Colombia apoyados por las diferentes sociedades científicas relacionadas con el uso seguro de medicamentos y manejo del dolor, como lo manifestaron en el Tanque de Pensamiento interinstitucional para el análisis del uso de medicamentos en salud pública las siguientes: Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos - ACCP, Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación, Asociación Cuidados Paliativos de Colombia - ASOCUPAC Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor - ACED, Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica - SCCOT, Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos - ALCP, Asociación Colombiana de Farmacología – ACF

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241147385 se solicita aclarar concepto de Actas 27 del 2019 (numerales 3.4.11) SEM, 18 del 2020 (numerales 3.1.4.2, 3.3.5, 3.3.19) SEM, 10 del 2021 (numeral 3.4.3) SEM, 11 del 2023 (numerales 3.1.5.1, 3.3.6) SEM, 14 del 2024 (numeral 3.8.1) SEMNIMB y Acta 12 de 2024 SEM (numeral 3.3) para incluir en las indicaciones tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opioides (Heroína y otros fármacos similares a la morfina).

La Sala reconoce la utilidad de algunos opioides en al tratamiento de la desintoxicación de la adicción a los opioides, por tanto, recomienda incluir en los medicamentos que contengan como monofármaco metadona o buprenorfina la siguiente indicación:

- Para el tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opioides (heroína u otras sustancias similares a la morfina).
- Para el tratamiento de mantenimiento de la adicción a los opioides (heroína u otras sustancias similares a la morfina), en conjunto con los servicios sociales y médicos adecuados.

La Sala no ha recibido para evaluación evidencia científica de la utilidad de rotación de opioides menos potentes en el tratamiento de pacientes con trastornos por uso de opioides, en todo caso, estará presta a la evaluación de esta estrategia terapéutica en el momento que algún interesado lo solicite y presente evidencia científica pertinente.

Adicionalmente, la Sala informa que para los antagonistas opioides naloxona y naltrexona las indicaciones aprobadas son:

- **Naloxona:** Se utiliza para la reversión total o parcial de la depresión inducida por narcóticos incluyendo la depresión respiratoria grave inducida por narcóticos naturales o sintéticos tales como dextropropoxifeno y el agonista antagonista pentazocina. También se emplea para diagnóstico y tratamiento cuando se sospecha intoxicación aguda por narcóticos.

Puede utilizarse para revertir la depresión respiratoria del recién nacido, causada por la administración de opioides a la madre durante el parto.

- **Naltrexona: Antagonista opioide. Auxiliar en el mantenimiento de un estado libre de opioides. Coadyuvante en el tratamiento de alcoholismo crónico.**

Por tanto, la Sala ratifica que para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides las indicaciones son:

- **Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.**
- **Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.**
- **Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.**

Y para aquellos medicamentos que contengan como monofármaco metadona o buprenorfina se adicionan las siguientes indicaciones:

- **Para el tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opioides (heroína u otras sustancias similares a la morfina).**
- **Para el tratamiento de mantenimiento de la adicción a los opioides (heroína u otras sustancias similares a la morfina), en conjunto con los servicios sociales y médicos adecuados.**

3.8 ACLARACIONES

3.8.1. ALECENSA

Expediente : 20157000
Radicado : 20241078073
Fecha : 3/04/2024
Interesado : F. Hoffman – La Roche Ltda

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclaración del concepto emitido en el Acta No. 27 de 2024 numeral 3.4.1.14. con el fin de conceptuar los ítems completos de nueva dosificación, y nuevas reacciones adversa, para continuar con el proceso de aprobación para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado No. 20241078073 para ALECENSA el interesado solicitó modificación de indicaciones, dosificación, reacciones adversas, inserto e IPP, por lo cual la Sala aclara el concepto de Acta No. 27 de 2024 numeral 3.4.1.14, en el sentido de recomendar la aprobación de las

19

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

modificaciones de dosificación, reacciones adversas solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas Indicaciones:

Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico

Alecensa está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM), positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK-positivo) y localmente avanzado o metastásico.

Tratamiento adyuvante del carcinoma pulmonar no microcítico reseado

Alecensa está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección del tumor en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK+).

Nueva Dosificación:

Para seleccionar a los pacientes con CPNM ALK- positivo se requiere un ensayo de ALK validado. Antes de iniciar el tratamiento con Alecensa se debe determinar si el CPNM es ALK-positivo.

Las cápsulas duras de Alecensa deben tomarse con la comida, ingerirse enteras y no deben abrirse ni disolverse.

La dosis recomendada de Alecensa es de 600 mg (4 cápsulas de 150 mg), administrada por vía oral 2 veces al día (/12h) (dosis diaria total de 1200 mg) (ver Propiedades farmacocinéticas).

Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg) (ver Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

Duración del tratamiento

Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Alecensa hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad no controlable.

Tratamiento adyuvante del CPNM reseado

Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento con Alecensa hasta la recidiva del cáncer, la aparición de toxicidad incontrolable o hasta un periodo de 2 años.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Alecensa, el paciente puede tomarla salvo que falten menos de 6 horas para tomar la siguiente dosis programada. Si el paciente vomitara

después de tomar una dosis de Alecensa, deberá esperar hasta el momento previsto para tomar la dosis siguiente.

Modificación de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Alecensa. La dosis de Alecensa debe reducirse a razón de 150 mg/12h según la tolerabilidad. El tratamiento con Alecensa debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 300 mg/12h.

En la tabla 1 se presentan las recomendaciones generales para modificar la dosis de Alecensa.

Tabla 1. Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis	600 mg/12h
Primera reducción de la dosis	450 mg/12h
Segunda reducción de la dosis	300 mg/12h

Tabla 2. Recomendaciones sobre la modificación de la dosis debido a determinadas reacciones adversas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales y 2.6 Reacciones adversas)

Grado	Tratamiento con Alecensa
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (todos los grados)	Se interrumpirá de inmediato y se retirará permanentemente si no se han identificado otras posibles causas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.
Elevación de la concentración de ALT o AST >5 veces por encima del LSN con una bilirrubina total ≤ 2 veces por encima del LSN	Se debe suspender temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales ≤ 3 veces por encima del LSN; luego se reanuda con una dosis reducida (v. tabla 1).
Elevación de la concentración de ALT o AST 3 veces por encima del LSN con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Alecensa.
Bradicardia ^a de grado 2 o de grado 3 (sintomática, puede ser grave y médicamente significativa; indicada la intervención médica)	Se debe suspender temporalmente hasta alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o hasta que la frecuencia cardíaca sea ≥ 60 lpm. Se evaluarán los medicamentos administrados concomitantemente conocidos por provocar bradicardia, así como los antihipertensores. Si se ha identificado algún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado o se ha ajustado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con la dosis previa, una vez que se haya alcanzado una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm. Si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia, o si se ha identificado pero no se ha retirado o no se ha modificado su dosis, se reanudará la administración de Alecensa con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm.
Bradicardia ^a de grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente)	Se debe suspender permanentemente la administración de Alecensa si no se ha identificado ningún medicamento administrado concomitantemente que pueda contribuir a la bradicardia. Si se ha identificado algún medicamento concomitante que pueda contribuir a la bradicardia y se ha retirado, o si se ha ajustado su dosis, se reanudará el tratamiento con una dosis reducida (v. tabla 1) tras alcanzar una bradicardia de grado ≤ 1 (asintomática) o una frecuencia cardíaca ≥ 60 lpm, vigilando frecuentemente al paciente según esté indicado desde el punto de vista clínico. Se debe retirar permanentemente en caso de recidiva.
Aumento de la concentración de CPK	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores

>5 veces por encima del LSN	iniciales o valores $\leq 2,5$ veces por encima del LSN; luego se reanuda con la misma dosis.
Aumento de la concentración de CPK >10 veces por encima del LSN o segunda ocasión de un aumento de la CPK >5 veces por encima del LSN	Se suspenderá temporalmente hasta que se recuperen los valores iniciales o valores $\leq 2,5$ veces por encima del LSN; luego se reanuda con una dosis reducida, tal como se indica en la tabla 1.
Anemia hemolítica con concentración de hemoglobina <10 g/dl (grado ≥ 2)	Se suspenderá temporalmente hasta la resolución, se reanuda con una dosis reducida (v. tabla 1) o se retirará permanentemente.

ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

* Frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto (lpm)

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Alecensa en menores de 18 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Alecensa en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado el uso de Alecensa en pacientes con insuficiencia renal grave; sin embargo, dado que la eliminación del alectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (v. 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No es preciso ajustar la dosis en pacientes con una insuficiencia hepática leve o moderada subyacente. Los pacientes con una insuficiencia hepática grave subyacente deben ser tratados con una dosis de 450 mg por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total de 900 mg) (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Nuevas Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición al Alecensa en 533 pacientes con CPNM ALK-positivo resecaado (n=128) o metastásico (n=405). Estos pacientes recibieron Alecensa a la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día. En los ensayos clínicos de fase II en el CPNM metastásico (NP28761 y NP28673), 253 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 11,2 meses. En el ensayo clínico de fase III en el CPNM metastásico (BO28984), 152 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 28,1 meses. En el ensayo clínico de fase III para el tratamiento adyuvante del CPNM resecaado (BO40336), 128 pacientes recibieron Alecensa; la mediana de la duración de la exposición fue de 23,9 meses.

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas (RA) a la medicación más frecuentes (≥ 20 %) fueron el estreñimiento (38,6 %), la mialgia (34,9 %, incluida la mialgia, la artralgia y el dolor musculoesquelético), el edema (28,5 % incluido el edema periférico, generalizado, palpebral, periorbitario, facial, edema localizado e hinchazón periférica, facial, labial, articular y palpebral), la bilirrubina elevada (25,1 %, incluidas la bilirrubina elevada en sangre, la hiperbilirrubinemia, la bilirrubina conjugada elevada y la bilirrubina no conjugada elevada), la anemia (22,3 %, incluidas la anemia, la anemia normocítica normocrómica, la hemoglobina disminuida y los casos indicativos de anemia hemolítica), la ALT elevada (20,1%), y el exantema (20,1 %, incluidos el exantema, el exantema maculopapuloso, la dermatitis acneiforme, el eritema, el exantema generalizado, el exantema papuloso, el exantema prurítico, el exantema maculoso, el exantema exfoliativo y el exantema eritematoso).

En la tabla 3 se enumeran las reacciones adversas según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en los siguientes ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 y BO40336). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa a la medicación se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 3. Reacciones adversas a la medicación que se registraron en pacientes tratados con Alecensa en ensayos clínicos (NP28761, NP28673, BO28984 y BO40336)

Reacciones adversas (MedDRA)	Alecensa N = 533		
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Categoría de frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	38,6	0,4	Muy frecuente
Náuseas	17,4	0,4	Muy frecuente
Diarrea	17,4	0,9	Muy frecuente
Vómitos	12,0	0,2	Muy frecuente
Estomatitis ^{#1}	3,8	0,2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema ²	28,5	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgias ³	34,9	0,9	Muy frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	19,1	4,3	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema ⁴	20,1	1,1	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	8,3	0,2	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia ^{#5}	7,3	0,2	Frecuente
Trastornos hepato biliares			
Bilirrubina elevada ⁶	25,1	3,4	Muy frecuente
AST elevada	22,7	3,0	Muy frecuente
ALT elevada	20,1	3,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	10,9	0,2	Muy frecuente
Lesión hepática inducida por fármacos ⁷	0,6	0,6	Poco frecuente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ⁸	22,3	3,4	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Trastornos visuales ⁹	9,2	0	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Bradicardia ¹⁰	11,1	0	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Peso aumentado [#]	12,8	0,8	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	9,8	0,8 [*]	Frecuente
Lesión renal aguda [#]	0,9	0,8 [*]	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y la alimentación			
Hiperuricemia ¹¹	3,4	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	1,3 [#]	0,4	Frecuente

* Incluye un evento de grado 5 (observado en un contexto metastásico).

- 1 Incluye casos de estomatitis y ulceración de la boca.
- 2 Incluye casos de edema periférico, edema, edema generalizado, edema palpebral, edema periorbitario, edema facial, edema localizado, hinchazón periférica, hinchazón facial, hinchazón labial; hinchazón generalizada, hinchazón de las articulaciones e hinchazón palpebral.
- 3 Incluye casos de mialgias, dolor osteomuscular y artralgias.
- 4 Incluye casos de exantema, exantema maculopapuloso, dermatitis acneiforme, eritema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema prurítico, exantema maculoso, exantema exfoliativo y exantema eritematoso.
- 5 Incluye casos de disgeusia, hipogeusia y alteración del gusto.
- 6 Incluye casos de bilirrubina elevada en sangre, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada elevada y bilirrubina no conjugada elevada en sangre.
- 7 Incluye a dos pacientes con el término del MedDRA notificado de lesión hepática inducida por fármacos así como 1 paciente con elevación de la AST y la ALT de grado 4 que tenía una lesión hepática inducida por fármacos confirmada mediante biopsia hepática.
- 8 Incluye casos de anemia, hemoglobina disminuida, anemia normocítica normocrómica y casos indicativos de anemia hemolítica.
- 9 Incluye casos de visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, agudeza visual reducida, astenopia, diplopía y fotopsia.
- 10 Incluye casos de bradicardia y de bradicardia sinusal.
- 11 Incluye casos de hiperuricemia y elevación del ácido úrico en sangre.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a la medicación:

En general, el perfil de seguridad de Alecensa fue coherente en los ensayos clínicos (BO40336, BO28984, NP28761, NP28673). A continuación se describen diferencias importantes observadas entre los estudios.

26

Acta No. 02 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han dado casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el 1,3% de los pacientes tratados con Alecensa en los ensayos clínicos. En el 0,4 % de los pacientes, el evento fue de grado 3, y en el 0,9 % de los pacientes motivó la interrupción del tratamiento.

No se produjeron casos mortales de EPI/neumonitis en ninguno de los ensayos clínicos.

3.8.2. URO-VAXOM® CÁPSULAS

Expediente : 1980347
Radicado : 20211247941
Fecha : 04/02/2025
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Radiofármacos

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y radiofármacos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar, lo conceptuado en el Acta 11 de 2024 de la SEMNNIMB primera parte numeral 3.6.1, en la cual la sala recomienda modificar la Indicación para el producto URO VAXOM, sin embargo, dentro de la información farmacológica aprobada la posología se mantiene sin cambios, se cita parte del concepto del acta:

“...Sin embargo, la Sala no encuentra evidencia que demuestre eficacia y seguridad **como adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias, en consecuencia, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:**”

En la información farmacológica aprobada en el acta 11 de 2024 de la SEMNNIMB primera parte numeral 3.6.1, se encuentra la posología en la cual se incluye la dosificación para la indicación de la cual se conceptuó que se debería eliminar, se cita el concepto emitido en el acta 11 respecto a posología:

“Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:

1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos

Infecciones urinarias recurrentes en fase aguda:

1 cápsula diaria en ayunas como adyuvante a las terapias antibacterianas usuales hasta la desaparición de los síntomas (pero al menos durante 10 días consecutivos).”

Solicitamos aclaración respecto a la posología en el sentido de eliminar la dosificación que corresponde a la parte de la indicación que se está eliminando (adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias) para que el usuario pueda hacer el ajuste del Inserto solicitado en el acta 11 de 2024 de la SEMNNIMB primera parte numeral 3.6.1.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2024 de la SEMNNIMB primera parte numeral 3.6.1., en el sentido que el ítem de posología no debe incluir la propuesta para la indicación no aprobada “*adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas en las vías urinarias*”; y por tanto, la posología debe quedar así:

Dosificación y grupo etario:

Prevención de infecciones recurrentes en las vías urinarias inferiores en adultos: 1 cápsula diaria en ayunas durante 3 meses consecutivos.

**3.8.3. GONAL-F® INYECTOR 300 UI /0.5 mL
GONAL-F® INYECTOR 450UI /0.75 mL
GONAL-F® INYECTOR 900 UI /1.5 mL**

Expediente : 19950133/19950134/19950135
Radicado : 20241330807
Fecha : 19/12/2024
Interesado : MERCK S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, realizar la corrección de la norma farmacológica de los productos de la referencia. Lo anterior dado que durante el proceso de revisión regulatoria y de GMP para el producto Gonal-F, solución inyectable en cartucho precargado 300 UI/0,5 mL, 450 UI/0,75 mL, 900 UI/1,5 mL por parte del titular, se identificó la siguiente inconsistencia:

- El volumen nominal no se reflejó adecuadamente, ya que la densidad exacta del medicamento no se tuvo en cuenta al establecer la especificación de valoración.

Dicha inconsistencia proviene del dossier original elaborado para el producto hace alrededor de 20 años cuando se realizaron los estudios preclínicos y clínicos de los medicamentos, y con estas informaciones se otorgaron los registros sanitarios iniciales desde 2005 alrededor de todo el mundo.

Esta corrección se está presentando a nivel mundial para alinear el dossier regulatorio, el cambio es solo a nivel documental. Se enfatiza que no hay ningún cambio en el proceso de producción ni de llenado, y en el sitio de manufactura no es necesario implementar ningún cambio distinto a aspectos documentales.

A la fecha se ha aprobado en varios países incluyendo agencias de alta vigilancia sanitaria como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La agencia lo aprobó como un cambio tipo IB (cambio menor) con fecha de aprobación 04 octubre 2023 para todas las presentaciones de Gonal-f, solución para inyección, registradas en Europa.

De acuerdo con todo lo expuesto, y en consideración de la especificidad de información incluida en norma farmacológica se propone corregir lo declarado en normas como sigue:

Norma farmacológica 9.1.6. Estimulantes de la ovulación 9.1.6.0.N10			Situación actual	Situación propuesta
ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION	CONCENTRACION
G03GA05	FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	300 UI / 0,5 mL equivalente a 22,23 µg / 0,5 mL	300 IU /0,48 mL (Equivalente 21,84 mcg)
G03GA05	FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	450 UI / Vial prellenado (0,75 mL) equivalente a 33,34 µg / 0,75 mL	450 IU /0,72 mL (Equivalente 32,76 mcg)
G03GA05	FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	900 UI / Vial prellenado equivalente a 66,69 µg / 1,5 mL	900 IU /1,44 mL (Equivalente 65,52 mcg)
UNIFICADO				
ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION	CONCENTRACION
G03GA05	FOLITROPINA ALFA-(HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	NA	625 UI / ml (45.49 mcg/ml) de r-FSH

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita corrección de la norma farmacológica para el producto Gonal-F, solución inyectable en cartucho precargado 300 UI/0,5 mL, 450 UI/0,75 mL, 900 UI/1,5 mL, ya que el volumen nominal no se reflejó adecuadamente porque la densidad exacta del medicamento no se tuvo en cuenta al establecer la especificación de valoración. El interesado aclara que esta corrección es únicamente a nivel documental que está realizando a nivel mundial y que no hay ningún cambio en el proceso de producción ni de llenado, y en el sitio de manufactura.

La Sala recomienda ajustar la información de la norma farmacológica 9.1.6.0.N10 para el principio activo folitropina alfa (hormona foliculo estimulante (hFSH-r)) en lo relacionado con la concentración así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN ACTUAL	NUEVA CONCENTRACIÓN AJUSTADA
G03GA05	FOLITROPINA ALFA (HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	300 UI / 0,5 mL equivalente a 22,23 µg / 0,5 mL	300 UI / 0,48 mL equivalente a 21,84 mcg / 0,48 mL / cartucho precargado
G03GA05	FOLITROPINA ALFA (HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	450 UI / Vial prellenado (0,75 mL) equivalente a 33,34 µg / 0,75 mL	450 UI / 0,72 mL equivalente a 32,76 mcg / 0,72 mL / cartucho precargado
G03GA05	FOLITROPINA ALFA (HORMONA FOLICULO ESTIMULANTE (hFSH-r))	SOLUCIÓN INYECTABLE	900 UI / Vial prellenado equivalente a 66,69 µg / 1,5 mL	900 UI / 1,44 mL equivalente a 65,52 mcg / 1,44 mL / cartucho precargado

3.8.4. CABOMETYX® 60 MG

Expediente : 20172869
 Radicado : 20221104503 / 20231233008
 Fecha : 30/08/2023
 Interesado : Ipsen Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, realizar la aclaración al concepto emitido en el Acta No.27 del 2024 numeral 3.4.1.2., lo anterior porque el concepto no coincide con la solicitud realizada; toda vez que en este radicado se esta solicitando la nueva indicación **“CABOMETYX® está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib”.**

Solicitud del radicado 20221104503: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al

Auto No. 2023004271 emitido mediante Acta No. 15 del 2022, numeral 3.4.1.5. SEMNNIMB, la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023004271 emitido mediante Acta No. 15 del 2022, numeral 3.4.1.5. SEMNNIMB, para continuar con la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, así como aprobación de inserto e información para prescribir referencia EMA SmPC Version 6, Revisión Local del texto Version 4, Agosto 2023, para el medicamento Cabometryx® 20 mg, 40 mg y 60 mg, principio activo cabozantinib, en la nueva indicación: *“Carcinoma Hepatocelular (CHC): CABOMETRYX® está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib”*.

El requerimiento realizado por la Sala se relacionó con allegar información clínica adicional que permita aclarar la incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo teniendo en cuenta los resultados del estudio CELESTIAL, donde existe una modesta diferencia versus placebo en sobrevida global (10.2 versus 8.0 meses), cuya relevancia clínica es incierta considerando los aspectos de seguridad, y donde los efectos adversos grado 3 y 4 para el producto de la referencia son marcadamente mayores (68% versus 36%) y adicionalmente, el análisis de calidad de vida allegado muestra diferencias a favor del placebo.

El interesado no allega información clínica adicional sino reitera que, de acuerdo con el estudio CELESTIAL (XL184-309), las diferencias en SG y la SLP de cabozantinib frente al placebo en sujetos con CHC avanzado con tratamiento previo son estadísticamente significativas y comparando la SG del estudio XL184-309 versus la SG del ensayo RESORCE para regorafenib son de magnitud similar cuando se tienen en cuenta las diferencias en las muestras de estudio. Además, la tasa de EA de grado 3 o 4 en el grupo de cabozantinib fue aproximadamente el doble de la observada en el grupo de placebo mientras que la duración del tratamiento fue mayor en el grupo de cabozantinib: mediana 3.75 meses (0.1 – 37.3) que en el grupo de placebo: 1.97 meses (0.0 – 27.2). Las RAM observadas con cabozantinib también coinciden con los efectos de clase conocidos de otros VEGFR-TKI y son manejables mediante modificaciones de dosis e identificación temprana de signos y síntomas para minimizar el riesgo de padecer secuelas clínicas más graves.

Asimismo, presenta un nuevo análisis de la calidad de vida (QOL) (EQ5D-5L) de la población total del estudio CELESTIAL (XL184-309), donde aclara que el efecto negativo

de cabozantinib en comparación con el placebo sobre calidad de vida durante las primeras semanas de tratamiento fue transitorio en el tiempo que tarda el ajuste de la dosis inicial de 60 mg de cabozantinib para cada sujeto dependiendo de la tolerabilidad, y cuando se toma la experiencia general de utilidad dentro del ensayo, cabozantinib se asocia con un aumento de 0.092 años de vida ajustados por calidad (QALY), aunque esta media restringida se trunca al final del seguimiento, lo que es muy corto para muchos sujetos debido a la censura temprana.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la modificación solicitada para el producto de la referencia en la indicación *“... indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con Sorafenib.”*

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones:

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Cabozantinib (Cabometyx®) está indicado en el tratamiento de carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.

Cabozantinib (Cabometyx®) en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Cabozantinib (Cabometyx®) está indicado como monoterapia para el tratamiento de carcinoma hepatocelular (CHC) en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias especiales y precauciones de uso

Dado que la mayoría de las reacciones adversas pueden manifestarse en las fases iniciales del tratamiento, el médico debe evaluar al paciente cuidadosamente durante las primeras ocho semanas de tratamiento para determinar si está justificado modificar la dosis. Entre las reacciones que se manifiestan generalmente de forma precoz se incluyen: hipocalcemia, hipopotasemia, trombocitopenia, hipertensión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), proteinuria, y reacciones adversas gastrointestinales (dolor abdominal, inflamación de mucosas, estreñimiento, diarrea, vómitos).

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir de forma temporal la interrupción o reducción de la dosis de la terapia con cabozantinib (ver la sección posología y método de administración).

En el carcinoma de células renales después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis a consecuencia de un acontecimiento adverso (AA) se produjeron en un 59,8% y 70%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico pivotal (METEOR).

En el 19,3% de los pacientes se precisaron dos reducciones de dosis. La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 55 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 38 días.

En el carcinoma de células renales sin tratamiento previo indicación no aprobada en Colombia, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 46% y un 73%, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CABOSUN).

En el carcinoma hepatocelular después de una terapia sistémica previa, las reducciones de dosis y las interrupciones de dosis se produjeron en un 62 % y el 84 %, respectivamente, de los pacientes tratados con cabozantinib en el ensayo clínico (CELESTIAL). Se precisaron dos reducciones de dosis en el 33% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 38 días, y hasta la primera interrupción de dosis fue de 28 días. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se recomienda una vigilancia más estrecha.

Efectos hepáticos

Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de función hepática (aumentos en la alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con cabozantinib. Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con cabozantinib y controlarlo de cerca durante el tratamiento. Para los pacientes con desmejora de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con cabozantinib (es decir, donde no hay una causa alternativa), se debe seguir el consejo de modificación de la dosis en la Tabla 1 (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

El cabozantinib se elimina principalmente por vía hepática. Se recomienda un control más estricto de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” y “Farmacocinética”). Una mayor proporción relativa de pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) desarrolló encefalopatía hepática con el tratamiento con cabozantinib. Cabometyx no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), (ver sección Posología y método de administración).

Encefalopatía hepática

En el estudio de cáncer Hepatocelular (CELESTIAL), se reportó con más frecuencia la encefalopatía hepática en el grupo de cabozantinib que en el grupo de placebo. Cabozantinib se ha asociado con diarrea, vómitos, disminución del apetito y anomalías electrolíticas. En pacientes con cáncer.

Hepatocelular con compromiso hepático, estos efectos no hepáticos pueden ser factores precipitantes para el desarrollo de encefalopatía hepática. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de encefalopatía hepática.

Perforaciones y fístulas

Se han observado perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) graves, en ocasiones mortales, con cabozantinib. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis, o apendicitis), infiltración tumoral en el tracto gastrointestinal, o complicaciones de intervenciones gastrointestinales anteriores (especialmente si están asociadas con el retraso de la cicatrización o una cicatrización incompleta) se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib y monitorizar atentamente con posterioridad para detectar la aparición de síntomas de perforaciones y fístulas, incluidos abscesos y sepsis. La incidencia de diarrea persistente o recurrente durante el tratamiento puede suponer un factor de riesgo para el desarrollo de fístula anal. La administración de cabozantinib debe interrumpirse en pacientes que sufran una perforación o fístula gastrointestinal que no pueda ser tratada de forma adecuada.

Trastornos Gastrointestinales

Algunas de las reacciones adversas gastrointestinales reportadas con más frecuencia fueron diarrea, náuseas/vómitos, disminución del apetito y estomatitis/dolor bucal (ver sección “Reacciones Adversas”). Se debe establecer un tratamiento médico inmediato, incluida la atención de apoyo con antieméticos, antidiarreicos o antiácidos, para prevenir la deshidratación, los desequilibrios electrolíticos y la pérdida de peso. Se debe considerar la interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión permanente de cabozantinib en caso de reacciones adversas gastrointestinales significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Eventos tromboembólicos

Se han observado episodios de tromboembolismo venoso, incluido tromboembolismo pulmonar, y casos de tromboembolismo arterial con cabozantinib. Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o con antecedentes de este tipo de acontecimientos. En el estudio de cáncer hepatocelular (CELESTIAL), se observó trombosis de la vena porta con cabozantinib, incluido un evento fatal. Los pacientes con antecedentes de invasión de la vena porta, parecían tener un mayor riesgo de desarrollar trombosis de la vena porta. Cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen infarto de miocardio agudo o cualquier otra complicación tromboembólica arterial clínicamente significativa.

Hemorragia

Se han observado casos de hemorragia grave con la utilización de cabozantinib. Los pacientes que presenten antecedentes de sangrado considerable antes del inicio del tratamiento se deben evaluar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. No se debe administrar cabozantinib a pacientes que presenten hemorragias considerables o estén en riesgo de sufrirlas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se informaron eventos hemorrágicos fatales con una incidencia más alta con cabozantinib que con placebo. Los factores de riesgo que predisponen a una hemorragia grave en la población con CHC avanzado pueden incluir la invasión tumoral de los principales vasos sanguíneos y la presencia de cirrosis hepática subyacente que da lugar a várices esofágicas, hipertensión portal y trombocitopenia. El estudio CELESTIAL excluyó a los pacientes con tratamiento concomitante de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. También fueron excluidos de este estudio los sujetos con várices no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la ruta del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar cabozantinib, se debe considerar cuidadosamente este riesgo en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Trombocitopenia

En el estudio CHC (CELESTIAL), se reportaron trombocitopenia y dismunición de las plaquetas. Los niveles de plaquetas deben controlarse durante el tratamiento con cabozantinib y la dosis debe modificarse según la gravedad de la trombocitopenia (ver Tabla 1).

Complicaciones en la cicatrización

Se han observado complicaciones en la cicatrización con la utilización de cabozantinib. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir como mínimo 28 días antes de la fecha de intervenciones quirúrgicas programadas, incluida cirugía o procedimientos dentales invasivos. La decisión de reiniciar el tratamiento con cabozantinib después de la intervención, se debe basar en la evaluación clínica de que se produzca una cicatrización adecuada de la herida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con complicaciones de cicatrización de las heridas que requieran intervención médica.

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas con la utilización de cabozantinib. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib. Durante el tratamiento con cabozantinib, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar la aparición de hipertensión, que se tratará si es necesario con tratamiento antihipertensivo estándar. La dosis de cabozantinib se debe suspender, en caso de hipertensión persistente pese al uso de antihipertensivos, hasta que se controle la presión arterial, después de lo cual se puede reanudar cabozantinib a una dosis reducida. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de

hipertensión grave y persistente pese al uso de tratamiento antihipertensivo y reducción de la dosis de cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en caso de crisis hipertensiva.

Osteonecrosis

Se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) con la utilización de cabozantinib.

Antes de iniciar el tratamiento con cabozantinib, se debe realizar un examen oral, que debe repetirse periódicamente durante el tratamiento. Se deben proporcionar instrucciones sobre higiene oral a los pacientes. Si es posible, el tratamiento con cabozantinib debe suspenderse como mínimo 28 días antes de la fecha programada para procedimientos odontológicos invasivos o cirugía odontológica. Se debe proceder con precaución en el caso de pacientes que reciban agentes asociados con la osteonecrosis mandibular, como los bisfosfonatos. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que experimenten ONM.

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (SEPP)

Se han observado casos de síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con la utilización de cabozantinib. Si el SEPP es grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con cabozantinib. El tratamiento con cabozantinib debe reanudarse a la dosis más baja una vez que el SEPP se ha resuelto hasta grado 1.

Proteinuria

Se han observado casos de proteinuria con la utilización de cabozantinib. Los niveles de proteína en la orina se deben monitorizar con regularidad durante el tratamiento con cabozantinib. La administración de cabozantinib se debe interrumpir en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han observado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con la utilización de cabozantinib. Este síndrome se debe considerar en cualquier paciente que presente múltiples síntomas, incluidos convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. El tratamiento con cabozantinib se debe interrumpir en pacientes con SEPR.

Prolongación del intervalo QT

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que estén tomando medicamentos antiarrítmicos, o pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante, bradicardia, o trastornos electrolíticos. Cuando se utiliza cabozantinib, se debe considerar la monitorización periódica con ECG durante el tratamiento y de electrolitos (calcio, potasio y magnesio séricos).

Alteración tiroidea

En todos los pacientes se recomienda la medición inicial en laboratorio de la función tiroidea. Los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo preexistente se deben tratar según la práctica clínica estándar antes del inicio del tratamiento con cabozantinib. Todos los pacientes se deben vigilar estrechamente para detectar signos y síntomas de alteración tiroidea durante el tratamiento con cabozantinib. La función tiroidea se debe controlar periódicamente durante el tratamiento con cabozantinib. Los pacientes que desarrollan alteración tiroidea deben tratarse según práctica clínica estándar.

Anomalías en las pruebas bioquímicas de laboratorio

Cabozantinib se ha asociado con una mayor incidencia de anomalías electrolíticas (que incluyen hipo e hiperpotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia). Se recomienda controlar los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con cabozantinib y, si es necesario, instaurar la terapia restitutiva adecuada de acuerdo con la práctica clínica habitual. Los casos de encefalopatía hepática en pacientes con CHC se pueden atribuir al desarrollo de alteraciones electrolíticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de dosis o la interrupción permanente de cabozantinib en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver Tabla 1).

Inductores e inhibidores de CYP3A4

Cabozantinib es un sustrato de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, dio como resultado un incremento en la exposición plasmática de cabozantinib. Se debe proceder con precaución cuando cabozantinib se administre de forma conjunta con agentes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. La administración conjunta de cabozantinib con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, dio como resultado una reducción de la exposición plasmática de cabozantinib. Por consiguiente, se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib (ver secciones “Posología/Dosificación – Modo de Administración” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp), en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe advertir a los pacientes, acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Inhibidores de MRP2

La administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib. Por lo tanto, se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o

emtricitabina) (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Advertencias sobre excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg de sodio) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

POSOLOGÍA Y GRUPO ETARIO

Posología

El tratamiento con CABOMETRYX® se debe iniciar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

Cabometryx como monoterapia

La dosis recomendada de CABOMETRYX®, tanto para tratamiento de carcinoma de células renales, como carcinoma hepatocelular es de 60 mg una vez al día.

El tratamiento se mantendrá hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

Modificación del tratamiento

El manejo de las sospechas de reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento y/o la reducción de la dosis del tratamiento con CABOMETRYX® (ver la Tabla 1). Cuando sea necesario reducir la dosis, se recomienda hacerlo a 40 mg diarios, y después a 20 mg diarios.

Se recomienda la interrupción de la administración para tratar toxicidades de grado 3 o superior, o toxicidades intolerables de grado 2, según la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés). Se recomienda reducir la dosis en caso de eventos que, de persistir, podrían volverse graves o intolerables.

Si un paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar esa dosis olvidada si faltan menos de 12 horas antes de la siguiente dosis.

Tabla 1: Modificaciones recomendadas de la dosis de CABOMETRYX® según las reacciones adversas

Reacción adversa e intensidad	Modificación del tratamiento
Reacciones adversas de grado 1 y de grado 2 que sean tolerables y se puedan manejar fácilmente.	Habitualmente no se precisa ningún ajuste de la dosis. Considerar complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado.
Reacciones adversas de grado 2 que sean intolerables y que no se puedan tratar con una reducción de la dosis o medidas terapéuticas de apoyo	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Considerar reiniciar el tratamiento con una dosis
Reacciones adversas de grado 3 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica).	Interrumpir el tratamiento hasta que la reacción adversa se resuelva hasta considerarse de grado ≤ 1 . Complementar con medidas terapéuticas de apoyo según lo indicado. Reiniciar el tratamiento con una dosis reducida
Reacciones adversas de grado 4 (a excepción de anomalías de laboratorio sin relevancia clínica)	Interrumpir el tratamiento. Instaurar medidas terapéuticas adecuadas. Si la reacción adversa se resuelve hasta considerarse de grado ≤ 1 , reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si la reacción adversa no se resuelve, interrumpir permanentemente la administración de CABOMETYX®.

Nota: La clasificación de los grados de toxicidad está de conformidad con los criterios de terminología del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Medicamentos concomitantes

Se deben usar con precaución los medicamentos concomitantes que sean inhibidores potentes de CYP3A4. Se debe evitar el uso crónico concomitante de inductores potentes de CYP3A4 (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo” e “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo cuyo potencial de inducción o inhibición de CYP3A4 sea bajo o nulo.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se recomienda un ajuste específico de la dosis de cabozantinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Raza

Existe poca experiencia de uso en pacientes no caucásicos.

Insuficiencia renal

Cabozantinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Cabozantinib no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Dado que solo se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Plugh B), no se pueden realizar recomendaciones de dosis. En estos pacientes se recomienda una estrecha monitorización de la seguridad global (ver las secciones advertencias especiales y precauciones de uso y propiedades farmacocinéticas). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Plugh C), por lo que cabozantinib no está recomendado en estos pacientes (ver sección de propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia cardiaca son limitados. No es posible hacer recomendaciones de dosificación específicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de cabozantinib en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles al respecto.

Modo de administración

CABOMETYX® es para administración por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros y sin triturar. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que no ingieran ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar CABOMETYX® y una hora después de hacerlo.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre cabozantinib

Inhibidores e inductores de CYP3A4

La administración de ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4 (400 mg diarios durante 27 días), a voluntarios sanos redujo el aclaramiento de cabozantinib (un 29%) e incrementó la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 38 %. Por consiguiente, la administración conjunta de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, jugo de pomelo) y cabozantinib debe hacerse con precaución.

La administración de rifampicina, inductor potente de CYP3A4 (600 mg diarios durante 31 días), a voluntarios sanos incrementó el aclaramiento de cabozantinib (4,3 veces) y redujo la exposición plasmática (AUC) de dosis únicas de cabozantinib un 77%. Por consiguiente, se debe evitar la administración conjunta crónica de inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o remedios naturales con hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) con cabozantinib.

Agentes modificadores del pH gástrico

La administración conjunta del inhibidor de la bomba de protones (IBP) esomeprazol (40 mg diarios durante 6 días) con una dosis única de 100 mg de cabozantinib a voluntarios sanos no provocó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición plasmática

(AUC) de cabozantinib. No está indicado el ajuste de la dosis al administrar de forma conjunta agentes modificadores del pH gástrico (como IBP, antagonistas de los receptores H₂, y antiácidos) con cabozantinib.

Inhibidores de MRP2

Los datos de estudios *in vitro* demuestran que cabozantinib es un sustrato de MRP2. Por lo tanto, la administración de inhibidores de MRP2 puede provocar elevaciones de las concentraciones plasmáticas de cabozantinib.

Quelantes de las sales biliares

Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina y el colesevelam, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición (ver “Propiedades farmacocinéticas”). Se desconoce la importancia clínica de estas interacciones potenciales.

Efecto de cabozantinib sobre otros medicamentos

No se ha investigado el efecto de cabozantinib sobre la farmacocinética de esteroides anticonceptivos. Dado que no puede garantizarse que no se produzcan cambios sobre el efecto anticonceptivo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional, como un método de barrera. El efecto de cabozantinib en la farmacocinética de warfarina no se ha estudiado. Puede ser posible una interacción con warfarina. En caso de que se suministre dicha combinación, se deben monitorizar los valores de INR.

Sustratos de la glucoproteína P

Cabozantinib fue inhibidor (IC₅₀ = 7,0 µM), pero no sustrato, de las actividades de transporte de la glucoproteína P (Pgp) en un sistema de ensayo bidireccional con células MDCK-MDR1. Por consiguiente, cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta. Se debe prevenir a los pacientes acerca del uso de sustratos de Pgp (p. ej., fexofenadina, aliskiren, ambrisentán, dabigatrán etexilato, digoxina, colchicina, maraviroc, posaconazol, ranolazina, saxagliptina, sitagliptina, talinolol, tolvaptán) mientras reciban cabozantinib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con cabozantinib. Igualmente, las parejas de sexo femenino de pacientes varones que reciban cabozantinib también deben evitar quedar embarazadas. Tanto los pacientes de ambos sexos como sus parejas, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento. Dado que los anticonceptivos orales posiblemente no pueden considerarse “métodos anticonceptivos eficaces”, deben utilizarse junto con otro método, como un método de barrera (ver “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Embarazo

No existen estudios de administración de cabozantinib a mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado la existencia de efectos embriofetales y teratogénicos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe utilizar cabozantinib durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con cabozantinib.

Lactancia

Se desconoce si cabozantinib y/o cualquiera de sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido al riesgo potencial para el lactante, las madres deben interrumpir la lactancia durante el tratamiento con cabozantinib y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad humana. Basándose en datos de seguridad preclínicos, el tratamiento con cabozantinib puede afectar a la fertilidad de ambos sexos (ver “Datos preclínicos de seguridad”). Se debe aconsejar a los pacientes de ambos sexos que se asesoren y consideren la adopción de medidas de preservación de la fertilidad antes de iniciar el tratamiento.

Conducción de vehículos o realización de tareas riesgosas

La influencia de cabozantinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja. Con el tratamiento con cabozantinib se han asociado reacciones adversas como fatiga y debilidad. Por consiguiente, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes graves asociadas con el medicamento en la población con CCR son: son dolor abdominal, diarrea, náuseas, hipertensión, embolismo, hiponatremia, embolismo pulmonar, vómitos, deshidratación, fatiga, astenia, apetito disminuido, trombosis venosa profunda, mareos, hipomagnesemia y síndrome de eritrodisestesia palmo plantar (SEPP).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas al menos por el 25% de pacientes) en la población con CCR incluyeron: diarrea, fatiga, náuseas, apetito disminuido, SEPP, hipertensión, peso disminuido, vómitos, disgeusia, estreñimiento y AST elevada. Se observó mayor frecuencia de hipertensión en la población con CCR sin tratamiento previo (67%) comparado con los pacientes con CCR después del tratamiento previo con una terapia dirigida al VEGF (37%).

Las reacciones adversas graves más frecuentes en la población de CHC (incidencia $\geq 1\%$) son encefalopatía hepática, astenia, fatiga, SEPP, diarrea, hiponatremia, vómitos, dolor abdominal y trombocitopenia.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por al menos el 25% de los pacientes) en la población de CHC incluyeron diarrea, apetito disminuido, SEPP, fatiga, náuseas, hipertensión y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de cabozantinib o notificadas con el uso de cabozantinib tras su comercialización se listan en la Tabla 2 según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Las frecuencias se basan en todos los grados y su definición es la siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento (RAM) comunicadas en los ensayos clínicos o con el uso tras su comercialización en pacientes tratados con cabozantinib en monoterapia

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Desconocidos
Infecciones e infestaciones		Absceso		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, trombocitopenia	Neutropenia, linfopenia		
Trastornos endócrinos	Hipotiroidismo*			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito, hipomagnesemia, Hipopotasemia, hipoalbuminemia	Deshidratación, hipofosfatemia, hiponatremia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, hipoglucemia,		

Trastornos del sistema nervioso	disgeusia cefalea, mareos.	neuropatía periférica ^a	Convulsiones, accidente cerebrovascular	Síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardíacos				Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Hipertensión, hemorragia ^{b*}	Trombosis venosa ^c , trombosis arterial	Crisis hipertensiva	aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía, disnea, tos	Embolia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea [*] , náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia, dolor en la zona superior del abdomen	Perforación gastrointestinal [*] , pancreatitis, fístula [*] , enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemorroides, dolor oral, boca seca, disfagia, glosodinia		
Trastornos hepatobiliares		encefalopatía hepática [*]	Hepatitis colestática	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, erupción	prurito, alopecia, piel seca, dermatitis acneiforme, cambios de color del pelo, hiperqueratosis, eritema		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidades,	espasmos musculares, artralgia	Osteonecrosis de la mandíbula	
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, inflamación de las mucosas, astenia, Edema periférico			
Investigaciones ^d	Peso disminuido, ALT sérica elevada, AST sérica elevada,	ALP en sangre elevada, GGT elevada, creatinina en sangre elevada, amilasa elevada, lipasa elevada, colesterol en sangre elevado, aumento de triglicéridos en sangre		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Complicación en la cicatrización de las heridas ^e		

* **Para mayor caracterización Ver sección “Reacciones Adversas en la descripción de reacciones adversas seleccionadas”**

^a **incluyendo polineuropatía; La neuropatía periférica es principalmente sensorial.**

^b **Incluida la epistaxis como la reacción adversa notificada con mayor frecuencia**

^c **Toda la trombosis venosa, incluida la trombosis venosa profunda**

^d **Basado en las reacciones adversas notificadas**

^e **Deterioro de la cicatrización y complicación en el lugar de la incisión y dehiscencia de la herida.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos de las siguientes reacciones se basan en los resultados de pacientes que recibieron Cabometyx 60 mg como monoterapia una vez al día por vía oral en los estudios pivotaes en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF y en CCR sin tratamiento previo y en CHC tras terapia sistémica previa (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

Perforación gastrointestinal (GI) (Ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso)

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron perforaciones GI en un 0,9 % (3/331) de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

Los acontecimientos fueron de grado 2 o 3. La mediana del tiempo de aparición fue de 10,0 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificaron perforaciones GI en un 2,6% (2/78) de los pacientes tratados con cabozantinib. Los acontecimientos fueron de grado 4 y 5.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron perforaciones GI en el 0,9% de los pacientes tratados con cabozantinib (4/467). Todos los acontecimientos fueron de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas.

Ha habido casos de perforaciones letales en el programa clínico de cabozantinib. Encefalopatía hepática (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”) En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó encefalopatía hepática (encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía hiperamonémica) en el 5,6% de los pacientes tratados con cabozantinib (26/467); acontecimientos de grado 3-4 en el 2,8% y un (0,2%) acontecimiento de grado 5. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,9 semanas. No se notificaron casos de encefalopatía hepática en los estudios de CCR (METEOR y CABOSUN).

Diarrea (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”) En el estudio en CCR después de terapia dirigida con VEGF previa (METEOR), se notificó diarrea en el 74% de los pacientes con CCR tratados con cabozantinib (245/331); acontecimientos de grado 3-4 en el 11%. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 4,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), se notificó diarrea en el 73% de los pacientes tratados con cabozantinib (57/78); acontecimientos de grado 3-4 en el 10%. En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificó diarrea en el 54% de los pacientes tratados con cabozantinib (251/467), acontecimientos de grado 3-4 en el 9,9%. La mediana de tiempo hasta el inicio de todos los acontecimientos fue de 4,1 semanas. La diarrea provocó modificaciones de la dosis, interrupciones y discontinuación en el 84/467 (18%), 69/467 (15%) y 5/467 (1%) de los sujetos, respectivamente.

Fístulas (ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”) En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), se notificaron fístulas en un 1,2% (4/331) de los pacientes tratados con cabozantinib, e incluyeron fístulas anales en un 0,6% (2/331) de estos pacientes. Uno de los acontecimientos fue de grado 3, el resto fue de grado 2. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 30,3 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), no se notificaron casos de fístulas.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), se notificaron fístulas en el 1,5% (7/467) de los pacientes con CHC.

La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 14 semanas.

En el programa clínico con cabozantinib ha habido incidencias de fístulas letales.

Hemorragia ((ver sección “Advertencias especiales y precauciones de uso”))

En el estudio en CCR después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF (METEOR), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 2,1% (7/331) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 20,9 semanas.

En el estudio de CCR sin tratamiento previo (CABOSUN), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de un 5,1% (4/78) en pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio de CHC (CELESTIAL), la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 7,3% en pacientes tratados con cabozantinib (34/467). La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 9,1 semanas.

Ha habido incidencias de hemorragias fatales en el programa clínico de cabozantinib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

No se notificaron casos de SEPR en los estudios METEOR O CABOSUN O CELESTIAL, pero se han notificado de forma rara casos de SEPR en otros estudios clínicos con cabozantinib (2/4872 sujetos: 0,04%).

Hipotiroidismo

En el estudio en CCR tras terapia previa dirigida a VEGF (METEOR), la incidencia de hipotiroidismo fue del 21% (68/331).

En el estudio en CCR sin tratamiento previo (indicación no aprobada en Colombia, CABOSUN), la incidencia de hipotiroidismo fue del 23% (18/78) en los pacientes con CCR tratados con cabozantinib.

En el estudio en CHC (CELESTIAL), la incidencia de hipotiroidismo fue del 8,1% (38/467) en los pacientes tratados con cabozantinib y los acontecimientos de grado 3 en el 0,4% (2/467).

Notificación de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento es importante. Permite un continuo monitoreo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal.

Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas (Ver datos correspondientes a su país, al final de este prospecto).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de cabozantinib. No se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

En caso de sospecha de sobredosis, se suspenderá la administración de cabozantinib y se instaurará tratamiento de soporte. Los parámetros metabólicos de las pruebas clínicas de laboratorio deben supervisarse con una periodicidad semanal como mínimo, o la que se considere apropiada para evaluar cualquier posible tendencia de cambio. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben tratarse sintomáticamente.

3.8.5. JARDIANCE® tabletas 25 mg

Expediente : 20061998
Radicado : 20221015848 / 20231152478
Fecha : 8/06/2023.
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, realizar la aclaración al concepto emitido en el Acta No.20 del 2024 numeral 3.4.1.5., en el sentido de establecer cuáles son las indicaciones aprobadas para el producto.

De la misma forma, se solicita eliminar toda la información relacionada con la indicación correspondiente a "Falla cardiaca"; toda vez que esta indicación no fue aprobada para el producto de la referencia en la concentración de 25 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221015848 / 20231152478 el interesado solicita, para el principio activo Empagliflozina (JARDIANCE®) tabletas de 25 mg, aclarar el concepto del Acta No. 20 del 2024 numeral 3.4.1.5., en el sentido de establecer cuáles son las indicaciones aprobadas para el producto.

La Sala considera que la información farmacológica aplica para un principio activo, independientemente de la diversidad de presentaciones y posologías y por tanto, la información debe ser unificada.

La Sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 20 del 2024 numeral 3.4.1.5., en el sentido de recomendar aprobar la información farmacológica para principio activo Empagliflozina (JARDIANCE®) tabletas de 10 mg y 25 mg con la siguiente información así:

Indicaciones:

Diabetes mellitus tipo 2

- Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

* Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.

* Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Falla cardíaca (solo aplica para la concentración de 10 mg)

Jardiance® está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática.

No se ha demostrado que empagliflozina reduzca mortalidad ni produzca cambios relevantes en calidad de vida.

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y administración

Diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día. En los pacientes que toleran un régimen de empagliflozina 10 mg una vez al día y requieren un control glucémico adicional, la dosis puede incrementarse a 25 mg una vez al día.

Falla cardíaca

La dosis recomendada de JARDIANCE® es de 10 mg una vez al día.

JARDIANCE® puede tomarse con o sin alimentos

Pacientes con deterioro renal

Diabetes mellitus tipo 2

- Control glucémico
- Prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <45 ml/min/1,73 m².

No se requiere ningún ajuste de la dosis para los pacientes con eGFR ≥45 ml/min/1,73 m².

Falla Cardíaca

- **Tratamiento de pacientes con falla cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo 2**

JARDIANCE® no está recomendado para su uso en pacientes con un cuadro de eGFR <20 ml/min/1,73 m². No se cuenta con datos suficientes para respaldar el uso en estos pacientes.

Pacientes con deterioro hepático

No se recomienda ningún ajuste de dosis para los pacientes con deterioro hepático. Pacientes de edad avanzada.

No se recomienda ningún ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de una terapia de empagliflozina en esta población.

Terapia combinada

Cuando JARDIANCE® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse el uso de una dosis menor de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. No se debe duplicar la dosis en ese mismo día.

Población pediátrica

La seguridad y la efectividad de JARDIANCE® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Nuevas precauciones y advertencias

JARDIANCE® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización urgente, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación severa, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Riesgo de urosepsis, pielonefritis, gangrena de Fornier (fascitis necrotizante genital. Perineal perianal)

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han informado casos de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre o malestar general. En caso de que se sospeche dicho

diagnóstico, la administración de JARDIANCE® se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado, de ser necesario).

Diabetes mellitus tipo 2

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <45 ml/min/1,73 m².
Falla cardíaca.

El uso de JARDIANCE® no está recomendado en pacientes con eGFR <20 ml/min/1,73 m².
Monitoreo de la función renal.

Se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con JARDIANCE® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, JARDIANCE® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (ver Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con JARDIANCE® en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Infecciones complicadas de las vías urinarias

Se han informado casos de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluidas la pielonefritis y la urosepsis, en los pacientes tratados con empagliflozina (ver Reacciones adversas). Debe considerarse la interrupción temporal de JARDIANCE® en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Nuevas reacciones adversas Diabetes mellitus tipo 2

Un total de 15582 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la empagliflozina, de los cuales 10004 fueron tratados con empagliflozina, sola o en combinación con metformina, con una sulfonilurea, con un agonista del PPARγ, con inhibidores de la DPP-4 o con insulina. [53] Este grupo combinado incluye el estudio EMPA-REG OUTCOME® realizado en 7020 pacientes con alto riesgo cardiovascular (edad promedio: 63,1 años, el 9,3 % de los pacientes tenía al menos 75 años, el 28,5 % eran mujeres) tratados con Jardiance 10 mg/día (n = 2345), Jardiance 25 mg/día (n = 2342) o placebo (n = 2333) durante un plazo de hasta 4,5 años. El perfil de seguridad general de la empagliflozina en este estudio fue comparable al perfil de seguridad ya conocido. [10] En los estudios detallados anteriormente, la frecuencia de eventos adversos (EA) que condujeron a la interrupción del tratamiento fue similar entre los grupos de placebo, JARDIANCE® 10 mg y JARDIANCE® 25 mg.

Los estudios con diseño doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3534 pacientes, de los cuales 1183 recibieron placebo, 1185 fueron tratados con JARDIANCE® 10 mg y 1166 fueron tratados con JARDIANCE® 25 mg.

La reacción adversa al fármaco producida con mayor frecuencia fue la hipoglucemia, la cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

Falla cardíaca

Los estudios EMPEROR incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N= 3726) o fracción de eyección preservada (N=5895) quienes recibieron tratamiento con empagliflozina de 10 mg o placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2.

La reacción adversa medicamentosa más frecuente fue depleción del volumen (empagliflozina 10 mg: 10,6 %; placebo: 9,9 %). Se observó hipoglucemia grave únicamente en pacientes con diabetes mellitus.

En general, el perfil de seguridad global de JARDIANCE® fue consistente para todas las indicaciones estudiadas.

Tabla 1 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios doble ciego, comparativos con placebo y reacciones adversas derivadas de la

experiencia poscomercialización, según la clasificación por sistema y órgano (system organ class, SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Clasificación por Sistema y Órgano (SOC)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^a Infección de las vías urinarias ^a (incluidas pielonefritis y urosepsis) ^b [20] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,d} [19]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ^a Cetoacidosis ^{b,d}
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento [54]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito Reacciones alérgicas de la piel (p. ej., exantema, urticaria) ^b [54] Angioedema ^b [55]
Trastornos vasculares	Depleción del volumen ^a
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^a Disuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sed
Exploraciones complementarias	Disminución de tasa de filtración glomerular ^a Aumento de la creatinina en sangre ^a Incremento de hematocrito ^c [56] Incremento de lípidos en suero ^c [56]

^a ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional en pacientes con diabetes mellitus

^b derivados de la experiencia poscomercialización

^c ver sección de ensayos clínicos para obtener información adicional

^d observados en pacientes con diabetes mellitus

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió de la terapia de base utilizada en los respectivos estudios y fue similar para JARDIANCE® y para placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina, y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con el placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea. (ver Tabla a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1 %) y similar para JARDIANCE® y para el placebo como monoterapia [6], como tratamiento complementario de un régimen de metformina +/- sulfonilurea [5], como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina [7], y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina [57]. La frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue mayor en los pacientes tratados con JARDIANCE® en comparación con aquellos tratados con placebo cuando se administró como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- una sulfonilurea.

Tabla 2 Frecuencia de pacientes con eventos de hipoglucemia confirmados por estudio (1245.19, 1245.20, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1275.9(lina+met) y 1245.25 – TS1)

Grupo de tratamiento	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg
Monoterapia (1245.20) (24 semanas)			
N	229	224	223
Confirmados en total (%)	0,4 %	0,4 %	0,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina (1245.23^(met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Confirmados en total (%)	0,5 %	1,8 %	1,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23^(met-sz)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Confirmados en total (%)	8,4 %	16,1 %	11,5 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Confirmados en total (%)	1,8 %	1,2 %	2,4 %
Graves (%)	0 %	0 %	0 %
En combinación con insulina basal (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Confirmados en total (%)	20,6 % / 35,3 %	19,5 % / 36,1 %	28,4 % / 36,1 %
Graves (%)	0 % / 0 %	0 % / 0 %	1,3 % / 1,3 %
En combinación con MDI insulina +/-metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Confirmados en total (%)	37,2 % / 58,0 %	39,8 % / 51,1 %	41,3 % / 57,7 %
Graves (%)	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 1,6 %	0,5 % / 0,5 %
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)³			
N	n = 110	n = 112	n = 110
Confirmados en total (%)	0,9 %	0,0 %	2,7 %
Graves (%)	0 %	0 %	0,9 %
EMPA-REG OUTCOME[®] (1245.25)			
N	2333	2345	2342
Confirmados en total (%)	27,9 %	28 %	27,6 %
Graves (%)	1,5 %	1,4 %	1,3 %

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

¹ Pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

² La dosis de la insulina como medicación de base debía mantenerse estable durante las primeras 18 semanas.

³ Fue una combinación de dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg con una terapia de base con metformina. (ver también la sección Estudios Clínicos).

Datos fuente: 1245.19 [U12-1516, Tabla 15.3.2.3: 3], 1245.20 [e01950507-04, Tabla 15.3.2.3: 2], 1245.23 [U12-1518, Tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, Tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, Tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1275.9 [e02820144-02, Tabla 15.3.1.3: 6], 1245.25 [e02695839-01, Tabla 15.3.1.4: 4]

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue similar en los pacientes tratados con JARDIANCE® 25 mg y placebo (7,0 % y 7,2 %), y más alta en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (8,8 %). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento de infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para JARDIANCE® en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias observada con este fármaco fue similar a la observada con placebo, con informes de cuadros de intensidad leve, moderada y grave para dicho tipo de infección. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con la empagliflozina, en

comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en los pacientes de sexo masculino.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los casos de moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales se informaron con mayor frecuencia con JARDIANCE® 10 mg (4,0 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,9 %) que con placebo (1,0 %), y se informaron con una frecuencia mayor con empagliflozina que con el placebo en las pacientes de sexo femenino; y esta diferencia de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperarse por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con JARDIANCE® 10 mg (3,5 %) y JARDIANCE® 25 mg (3,3 %) en comparación con aquellos que recibieron placebo (1,4 %). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y JARDIANCE® (<1%).

Depleción del volumen

La frecuencia general de la depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos de descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar a la observada en el caso del placebo (JARDIANCE® 10 mg 0,6 %, JARDIANCE® 25 mg 0,4 % y placebo 0,3 %). El efecto de la empagliflozina sobre la excreción urinaria de glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar el estado de hidratación en los pacientes de 75 años de edad en adelante. En los pacientes de ≥ 75 años de edad (agrupamiento de todos los pacientes con diabetes, $n = 13402$), la frecuencia de eventos de depleción del volumen fue similar para JARDIANCE® 10 mg (2,3 %) en comparación con el placebo (2,1 %), pero estuvo incrementada en el caso de JARDIANCE® 25 mg (4,3 %).

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia total de pacientes con un aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6 %, empagliflozina 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1 %, empagliflozina 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

En los estudios doble ciego, comparativos con placebo, de hasta 76 semanas de duración, se han observado aumentos iniciales transitorios en la creatinina (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,01 mg/dl) y disminuciones iniciales transitorias en tasas estimadas de filtración glomerular (cambio medio desde el inicio después de 12 semanas: empagliflozina 10 mg - 1,34 ml/min/1,73m², empagliflozina 25 mg -1,37 ml/min/1,73m²). Generalmente, estos cambios fueron reversibles durante el tratamiento continuo o después de la interrupción del fármaco (ver sección Estudios Clínicos, figura 6, para el cuadro de eGFR en el estudio de EMPA- REG OUTCOME®).

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

Siendo las 16:00 del día 25 de febrero de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual