

Contenido

ACTA No. 28 DE 2024	3
ORDEN DEL DÍA	3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	3
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS	4
3.1.1. Medicamentos de síntesis	4
3.1.1.1 LITFULO 50 mg Cápsulas	4
3.1.1.2 APRETUDE® CABOTEGRAVIR 30 MG TABLETAS RECUBIERTAS.....	12
3.1.1.3 APRETUDE® CABOTEGRAVIR 200MG/ML SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA	26
3.1.2. Medicamentos biológicos	43
3.1.2.1. ENHERTU®	43
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES	46
3.4.1. Medicamentos de síntesis	46
3.4.1.1. POMALYST ® 1 MG	46
3.4.1.2. POMALYST ® 2 MG	47
3.4.1.3. POMALYST ® 3 MG	49
3.4.1.4. POMALYST ® 4 MG	51
3.4.1.5. MITRUL® 15 MG	52
3.4.1.6. ZINFORO® 600 MG	53
3.4.1.7. NERLYNX® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS	58
3.4.1.8. VIGAMOX® SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL	62
3.4.2. Medicamentos biológicos	65
3.4.2.1. DUPIXENT® 200MG.....	65
3.4.2.2. DUPIXENT® 300MG.....	67
3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG ®.....	68
3.4.2.4. TAKHZYRO® 300 mg Solución para Inyección	96
3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	100
3.5.1 BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL	100

1

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	113
3.6.1. METALYSE® 10.000 U (50MG) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE	113
3.9. UNIRS	121
3.9.1. PACLITAXEL (ABRAXANE®, ALZENE®, PALIT SPAL®, TAXELA ®, YUTAXAN ®, PACLITAXEL)	121
3.9.2. TIOTEPA (MSNAPETO®, THIO SPAL-P, TEPADINA®)	137
3.9.3. TOPOTECÁN (MSNAPETO®, THIO SPAL-P, TEPADINA®)	148
3.9.4. CARBOPLATINO (Boplatex®, Oncocarb ®, Carboplatino).....	149
3.9.5. CARBOPLATINO (BOPLATEX®, ONCOCARB ®, CARBOPLATINO).....	160
3.9.6. PACLITAXEL	171
3.9.7. IRINOTECÁN (CAMPTOSAR®, IRINKAN, ROTECAN, IRINOTECAN)	186
3.9.8. CISPLATINO	203
3.9.9. BEVACIZUMAB	214

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 28 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA DEL 25, 26, 27, 28, 29 DE NOVIEMBRE Y 02, 03 DE DICIEMBRE DE
2024

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.9. UNIRS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

3

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 LITFULO 50 mg Cápsulas

Expediente : 20255355
Radicado : 20231134341 / 20241128527
Fecha : 27/05/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene ritlecitinib tosilato equivalente a ritlecitinib 50 mg.

Forma farmacéutica: Cápsulas.

Indicaciones:

Litfulo® está indicado para el tratamiento de alopecia areata, incluida alopecia total y alopecia universal, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para el tratamiento sistémico.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- IPP versión LLD_Col_CDSv1.0_13Jun2022_v1, allegado mediante radicado 20231134341.

- INSERTO LL-PLD_Col_CDSv1.0_13Jun2022_v1, allegado mediante radicado 20231134341.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de información de inserto e IPP versión LLD_Col_CDSv1.0_13Jun2022_v1, allegados mediante Radicado 20231134341, para el medicamento Litfulo® 50 mg cápsulas, principio activo ritlecitinib, en las indicaciones: *“Litfulo® está indicado para el tratamiento de alopecia areata, incluida alopecia total y alopecia universal, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para el tratamiento sistémico”*.

El interesado allegó los estudios preclínicos de toxicidad, genotoxicidad, carcinogenicidad, oxidadad reproductiva y del desarrollo, fototoxicidad e inmunotoxicidad, farmacocinética y farmacodinamia respectivos. Ritlecitinib se evaluó en estudios de dosis repetida de hasta 6 y 9 meses de duración en ratas y perros, respectivamente. Se realizaron dos estudios de 9 meses en perros. El segundo estudio de 9 meses en perros se realizó para confirmar la repetibilidad del hallazgo de distrofia axonal observado en el primer estudio de toxicidad de 9 meses en perros, caracterizar más a fondo el hallazgo de distrofia axonal, evaluar la evolución temporal, la monitoreabilidad y la sensibilidad a la Cmax y al ABC24 de los cambios auditivos funcionales, y para refinar potencialmente la NOAEL. Se realizaron estudios mecanicistas para investigar el hallazgo específico de la especie (perro) de distrofia axonal.

Asimismo, allegó 6 estudios de eficacia clínica y seguridad fase 2 controlados con placebo y 1 fase 3 de seguridad, donde 4 corresponden a la indicación solicitada:

- NCT03732807 (B7981015 – ALLEGRO)

Estudio finalizado de fase 2b/3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de dosis variable, que evaluó la eficacia y seguridad de ritlecitinib comparado con placebo en adultos y adolescentes (>12 años) con alopecia areata (AA) con 50% o más de pérdida de cabello en el cuero cabelludo y regeneración del cabello perdido (medido por un puntaje SALT absoluto ≤ 20). La puntuación SALT (Severity of Alopecia Tool) es una evaluación cuantitativa de la gravedad de la AA basada en la pérdida de cabello en el cuero cabelludo. Las puntuaciones SALT varían de 0 a 100 siendo 0 = sin pérdida del cabello y 100 = pérdida total del cabello; SALT ≤ 20 indica una pérdida de cabello en el cuero cabelludo igual o inferior al 20%; SALT ≤ 10 indica una pérdida de cabello en el cuero cabelludo igual o inferior al 10%.

Asimismo, el criterio de valoración principal fue la respuesta basada en la puntuación SALT (Severity of Alopecia Tool) ≤ 20 en la semana 24. Y los criterios de valoración secundarios fueron la respuesta basada en la SALT ≤ 10 y la Respuesta de la Impresión Global de Cambio del Paciente (Patient’s Global Impression of Change, PGI-C) en la semana 24. En el PGI-C se pide al sujeto que evalúe la mejoría o el empeoramiento de su AA en comparación con el inicio del estudio mediante un único ítem: “Desde el inicio del

estudio, mi alopecia areata ha: ...”. El participante seleccionaba una de las siete respuestas que van desde “ha mejorado mucho” a “ha empeorado mucho”. La respuesta PGI-C se definió como una puntuación de “moderadamente mejorada” o “muy mejorada”.

Entre el 3 de diciembre de 2018 y el 24 de junio de 2021, se evaluaron 1097 pacientes y 718 fueron asignados aleatoriamente para recibir cualquiera de los 7 grupos de tratamiento con o sin una dosis de carga de 4 semanas, así = A: 200 mg/50 mg día con 132 participantes, B: 200 mg/30 mg día con 130 participantes, C: 50 mg/50 mg día con 130 participantes, D: 30 mg/30 mg día con 132 participantes, E: 10 mg/10 mg día con 63 participantes, F: Placebo+200 mg/50 mg día con 65 participantes y G: Placebo+50 mg día con 66 participantes.

De los 718 pacientes asignados aleatoriamente, 104 pacientes interrumpieron el tratamiento (34 se retiraron, 19 eventos adversos, 12 decisiones del médico, 12 falta de eficacia, 13 pérdidas de seguimiento, 5 transferidos a un estudio de largo plazo, 4 embarazos, 2 desviaciones del protocolo, 1 se negó a asistir al seguimiento debido a COVID-19, uno asistió a la última visita muy tarde debido a COVID-19 y uno no cumplió con el tratamiento).

El 85% de los participantes fueron adultos (≥ 18 años de edad) con una edad media de 33,7 años. Participaron un total de 105 (14,6 %) pacientes de 12 a < 18 años y 20 (2,8 %) pacientes de 65 años o mayores. La duración media desde el diagnóstico de AA (6,9 años) fue similar en todos los grupos de tratamiento. La duración media del episodio actual de AA fue de 2,5 años. La media de la puntuación SALT al inicio del estudio estuvo entre 88,3 (16.87) - 93,0 (11.50) en todos los grupos de tratamiento.

Con respecto a los resultados de eficacia (fecha reporte 11/03/2022), la proporción de participantes con respuesta basada en la puntuación SALT ≤ 20 (80% o más de cobertura del cabello del cuero cabelludo) en la semana 24 en ritlecitinib 200/50 mg (30,65%), 200/30 mg (22,31%), 50 mg (23,39%; IC 95% 21,4 (13,4 - 29,5)) y 30 mg (14,29%) fue significativamente diferente de placebo (1,54%). Las proporciones de participantes con respuesta SALT ≤ 10 (90% o más de cobertura del cabello del cuero cabelludo) en la semana 24 en ritlecitinib 200/50 mg (21,29%), 200/30 mg (12,87%), 50 mg (13,42% IC 95% 11,9 (5,4 - 18,3)) y 30 mg (10,62%) fueron significativamente diferentes de placebo (1,54%). Y se observó una tasa de respuesta de la PGI-C significativamente mayor en ritlecitinib 200/50 mg (52,19%), 200/30 mg (45,40%), 50 mg (49,17% IC95% 40,0 (28,9 - 51,1)) y 30 mg (41,95%) en la semana 24 en comparación con placebo (9,23%).

Las proporciones de respuesta basadas en SALT ≤ 20 /SALT ≤ 10 /PGI-C en la semana 24 entre ritlecitinib y placebo fueron similares en adolescentes y adultos. Y considerando subgrupos por gravedad de AA, las proporciones de respuesta basadas en SALT ≤ 20 y SALT ≤ 10 fueron menores en los participantes con alopecia totalis/universalis (AT/AU) que en los que no tenían AT/AU; la tasa de respuesta de la PGI-C fue similar en los participantes con AT/AU y no AT/AU.

Con respecto a la seguridad, hasta la semana 48 e incluyendo el período de seguimiento, se habían notificado eventos adversos en 108 (82%) de 131 pacientes en el grupo de ritlecitinib 200 mg + 50 mg, 105 (81%) de 129 pacientes en el grupo de 200 mg + 30 mg, 110 (85%) de 130 pacientes en el grupo de 50 mg, 106 (80%) de 132 pacientes en el grupo de 30

mg, 47 (76%) de 62 pacientes en el grupo de 10 mg, 54 (83%) de 65 pacientes placebo a ritlecitinib 200 mg + 50 mg en el período de extensión, y 57 (86%) de 66 pacientes en el grupo placebo a 50 mg.

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con ritlecitinib incluyeron nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior.

14 participantes experimentaron 16 eventos adversos graves (SAE) hasta la semana 48, 11 de los cuales ocurrieron en 10 participantes durante el período controlado con placebo (hasta la semana 24). 1 participante experimentó un evento de embolia pulmonar (50 mg, recuperado); 2 participantes experimentaron malignidad: carcinoma mamario lobulillar invasivo (200/50 mg, no recuperado) y cáncer mamario (50 mg, en resolución); o 4 (0,6 %) participantes experimentaron 5 eventos de infección grave: sepsis y empiema (200/50 mg); apendicitis (200/50 mg); apendicitis (200/30 mg); y diverticulitis (30 mg). El resultado de estos eventos fue recuperación/resolución; 1 participante experimentó un evento adversos graves dermatológico de eczema (10 mg, recuperado). Adicionalmente, 8 participantes herpes zóster y no hubo muertes.

- B7931005

Estudio finalizado de fase 2a aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia de ritlecitinib y PF-06700841 (brepocitinib, inhibidor de TYK2/JAK1) en comparación con placebo a la semana 24 en participantes adultos con alopecia areata (AA) de moderada a grave. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el valor inicial de la puntuación SALT en la semana 24. El estudio constó de 3 períodos: periodo de tratamiento doble ciego de 24 semanas, tratamiento de 48 semanas con ritlecitinib en el periodo de extensión simple ciego y periodo de extensión de etiqueta abierta cruzada de 24 semanas. La distribución del periodo de tratamiento fue: 200 mg ritlecitinib: dosis de inducción (4 sem) + 50 mg ritlecitinib, dosis de mantenimiento (20 sem) placebo; brepocitinib 60 mg: dosis de inducción (4 sem) + 30 mg, dosis de mantenimiento (20 sem) placebo. El estudio fue realizado entre el 15 de diciembre de 2016 y el 15 de mayo de 2019 y el número total de participantes fue de 142 distribuidos así: 48 participantes en el grupo de ritlecitinib, 24 en placebo para ritlecitinib, 47 en el grupo de brepocitinib y 23 en placebo para brepocitinib. La puntuación media de la escala SALT fue del 88,06% (rango: 50,70%-100%)

Con respecto a la eficacia a la fecha del reporte (03 de abril de 2022), en el análisis primario, la diferencia de la media de mínimos cuadrados (LSM) con respecto al grupo placebo fue de 31,14% (IC del 95 % = 18,78% - 43,50%; valor p de Hochberg <0,0001) para el grupo de ritlecitinib y de 49,18% (IC del 95% = 36,62% - 61,74%; valor p de Hochberg <0,0001) para el grupo de brepocitinib. La LSM para el grupo placebo fue de 1,41% (error estándar [SE] = 4,49%).

Con respecto a la seguridad, no hubo muertes durante el período inicial de tratamiento de 24 semanas. Un total de 103 participantes experimentaron 311 eventos adversos relacionados con el tratamiento (TEAEs). 2 participantes del grupo brepocitinib experimentaron eventos adversos graves (SAEs) (rabdomiólisis, ambos no relacionados con el fármaco del estudio según lo determinado por el investigador) y 3 participantes (1

en el grupo placebo y 2 en el grupo brepocitinib) experimentaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Los TEAEs notificados con mayor frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior (14,1%), nasofaringitis (11,3%), dolor de cabeza (10,6%) y acné (8,5%).

- B7981037

Estudio en curso de fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, que investiga la seguridad de ritlecitinib (PF-06651600) en participantes adultos con alopecia areata (AA) tratados con ritlecitinib. El criterio de valoración primaria fue el cambio con respecto al valor inicial en la latencia entre ondas I-V en los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (BAEP) con una intensidad de estímulo de 80 dB en el mes 9. La duración del estudio va a ser de aproximadamente 26 meses. Tanto en la fase controlada con placebo como en la fase de extensión de la terapia activa, cada participante recibió un total de 4 comprimidos una vez al día (QD) durante el período inicial de 4 semanas y 1 comprimido QD durante el resto de esa fase del estudio. El estudio fue realizado entre el 15 de septiembre de 2020 y el 04 de enero de 2022. Se seleccionaron 131 participantes para este estudio; 71 participantes fueron asignados al azar a un tratamiento doble ciego y recibieron tratamiento (36 en el grupo de 200/50 mg y 35 en el grupo de placebo). De ellos, 6 participantes (8,5%) abandonaron el tratamiento durante la fase controlada con placebo.

Con respecto a la eficacia a la fecha del reporte a la fecha del reporte (11 de mayo de 2022), el valor medio de la latencia entre ondas I-V en BAEP a 80 dB fue de 4,085 (0,1614) en 200/50 mg y de 3,989 (0,1946) en placebo en el lado derecho, y de 4,103 (0,1531) en 200/50 mg y de 3,988 (0,2235) en placebo en el lado izquierdo. Al mes 9, no hubo diferencias notables respecto al valor inicial (CFB) en la latencia entre ondas I-V entre 200/50 mg y placebo en ninguno de los lados. Los IC del 95% para las diferencias incluyeron 0. Los valores medios de latencia entre ondas I-V se mantuvieron dentro del rango de los datos normativos publicados (media [desviación estándar]: 4,0 [0,21] ms) utilizados para definir la normalidad para la inclusión de los participantes en el estudio. No existe un aumento universalmente aceptado de la latencia entre ondas I-V que sea clínicamente significativo; sin embargo, los audiólogos suelen utilizar >2 desviaciones estándar (0,42 ms) por encima de la media publicada (4,0 ms) como punto de partida para una mayor vigilancia. Hubo 1 participante en placebo con latencia entre ondas I-V alargada más de 2 DE de la media publicada (media [DE]: 4,0 [0,21] ms) en el mes 9. Los resultados de BAEP de este participante no sugirieron ningún problema de seguridad neurológica.

Con respecto a la seguridad, se informaron 141 eventos adversos graves (todas las causales) en 53 (74,6 %) participantes en el momento del punto de corte de datos, de los cuales 22 eventos adversos graves informados en 15 participantes (21,1%) fueron considerados relacionados con el tratamiento por el investigador. Una mayor proporción de participantes en el grupo 200/50 mg informaron eventos adversos graves o interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos.

No hubo muertes. Dos participantes tuvieron eventos adversos graves: 1 en el grupo placebo tuvo fractura de húmero (grave, no relacionada, en recuperación); 1 en el grupo Ext 50 mg tuvo arteritis de Takayasu (no relacionada, no recuperada) y fue interrumpido del estudio debido al evento adverso. Un participante en el grupo 200/50 mg dejó de tomar

el fármaco del estudio debido a un evento adverso de prostatitis, pero continuó con las visitas del estudio sin el fármaco del estudio.

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, dolor de cabeza, acné pustuloso, vómitos, infección del tracto respiratorio superior (ITRS) y mareos.

- **NCT04006457 (B7981032 - ALLEGRO-LT)**

Estudio en curso de fase 3 abierto, multicéntrico, de largo plazo, que evalúa la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de ritlecitinib en participantes adultos y adolescentes (≥ 12 años) con AA. El criterio de valoración principal es la incidencia de eventos adversos que conducen a discontinuación, signos; incidencia de anomalías clínicamente significativas en valores de laboratorio clínico. Participantes nuevos: 200 mg de ritlecitinib al día durante 4 semanas, seguido de 50 mg de ritlecitinib al día durante 35 meses. Prórroga estudio B7981015 y B7931005: 50 mg ritlecitinib al día durante 36 meses. El estudio inició el 18 de julio de 2019, con fecha de corte de los datos: 28 de febrero de 2022 y fecha del informe: 28 de mayo de 2022. A este momento, se habían examinado a un total de 1257 participantes, de los cuales 1052 participantes fueron asignados al tratamiento y 1050 participantes recibieron tratamiento. De los 1052 participantes asignados al tratamiento, 247 (23,5 %) abandonaron el tratamiento. Durante la fase de tratamiento abierto, las razones más comunes para la interrupción fueron "Falta de eficacia" (5,7%), "Ya no cumple los criterios de elegibilidad" (4,4%) y "Retiro del participante" (5,3%). 3.3.% fue por "eventos adversos" y 1 paciente por "muerte".

Un total de 428 (40,7%) participantes fueron clasificados como portadores de alopecia totalis/universalis (AT/AV), con base en la puntuación SALT del 100 % al inicio (45,3% de los participantes que habían completado el tratamiento y 34,5% de los participantes que habían completado el tratamiento de novo).

Un número limitado de participantes ha llegado a los meses 24 y 28; ningún participante activo ha llegado al mes 36. El bajo número de participantes en estos puntos temporales posteriores limita la interpretación de los datos:

Con respecto a la eficacia, en los participantes de novo: La proporción de participantes con una respuesta de puntuación SALT ≤ 10 y ≤ 20 aumentó con el tiempo. En el mes 18, la proporción de participantes con una respuesta SALT ≤ 10 fue del 59,2 % y SALT ≤ 20 fue del 69,4 %.

En los participantes en roll-over: La proporción de participantes con una puntuación SALT ≤ 10 y ≤ 20 aumentó con el tiempo. En el mes 18, la proporción de participantes con SALT ≤ 10 fue del 47,8% y con SALT ≤ 20 fue del 58,1%.

Con respecto a la seguridad, los EA notificados con mayor frecuencia fueron el resultado positivo en la prueba de coronavirus (12,4% de los participantes en general; 13,4% de novo y 11,6% roll-over), dolor de cabeza (12,0% de los participantes en general; 16,3% de novo y 8,8% roll-over) y acné (7,6 % de los participantes en general; 11,6% de novo y 4,6% roll-over). Asimismo, se notificaron 2 muertes: 1 participante de novo falleció debido a un EA de cáncer de mama y 1 participante del estudio roll-over falleció debido a EA de insuficiencia respiratoria aguda y paro cardiorrespiratorio. El investigador consideró que estos acontecimientos no estaban relacionados con la intervención del estudio.

Con respecto a los eventos adversos serios (SAEs), 43 participantes (4,1%) experimentaron 51 SAEs: 18 participantes de novo experimentaron 21 SAEs y 25 participantes roll-over 30 SAEs. Los SAEs notificados en más de 1 participante fueron insuficiencia respiratoria aguda y apendicitis (3 participantes cada uno), aborto espontáneo, cáncer de mama, COVID-19 y neumonía por COVID-19 (2 participantes cada uno).

De los 43 participantes con SAEs, 7 tuvieron SAEs relacionados con el tratamiento (2 participantes con aborto espontáneo y 1 participante con hipersensibilidad, pielonefritis, cáncer de mama, melanoma maligno y cáncer de testículo). Todos los SAEs relacionados con el tratamiento se resolvieron excepto el cáncer de mama (en resolución) y el melanoma maligno (no se resolvió).

Teniendo en cuenta:

- El diseño metodológico de los estudios clínicos allegados, donde de los cuatro ensayos clínicos allegados por el interesado y relacionados con alopecia areata (AA), el ensayo fundamental fue fase 2b/3, dos fueron fase 2a y uno es fase 3 (evalúa la seguridad y se encuentra en desarrollo), la incertidumbre con respecto a la seguridad continúa siendo alta, principalmente en lo relacionado con neoplasias malignas (cáncer de mama, melanoma maligno y cáncer de testículo).
- En el único ensayo fase 3 (B7981032) un número limitado de participantes ha llegado a los meses 24 y 28; ningún participante activo ha llegado al mes 36. El bajo número de participantes en estos puntos temporales posteriores limita la interpretación de los datos de eficacia y seguridad.
- Los riesgos asociados: Aumento del riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas, víricas y oportunistas graves con hospitalización o muerte, incluida tuberculosis; mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida muerte súbita cardiovascular; neoplasias malignas; mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus); mayor incidencia de embolia pulmonar, trombosis venosa y arterial.

Por lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre sobre el balance de eficacia y seguridad del producto de la referencia en la indicación propuesta, razón por la cual recomienda requerir al interesado para que:

- Allegue información clínica adicional, incluyendo datos actualizados del estudio ALLEGRO-LT.
- Explicar la relevancia de la magnitud del beneficio alcanzado por el producto considerando que no parece superar la mínima diferencia de importancia clínica.
- Allegar mayor información sobre análisis de calidad de vida de los pacientes con alopecia areata severa.
- La Sala considera inapropiado que la solicitud del interesado no haga mención explícita en la indicación que el producto está dirigida para pacientes con condición clínica severa, dados los estudios aportados.

- Actualice en el ítem de precauciones y advertencias lo atinente al riesgo de neoplasias malignas tanto para el principio activo como para el grupo de los inhibidores JAK.

Adicionalmente, el interesado debe incluir en el ítem de precauciones y advertencia los siguientes textos:

Mortalidad

En un estudio de seguridad de gran tamaño, aleatorizado y posterior a la comercialización de otro inhibidor de JAK en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular, se observó una mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida la muerte súbita cardiovascular, en pacientes tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los bloqueadores del TNF.

Considere los beneficios y riesgos para el paciente individual antes de iniciar o continuar la terapia con LITFULO.

E incluir el ítem de:

SOBREDOSIS

LITFULO se administró en ensayos clínicos hasta una dosis oral única de 800 mg. Las reacciones adversas fueron comparables a las observadas con dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos (PK) hasta e incluyendo una dosis oral única de 800 mg en voluntarios adultos sanos indican que se espera que más del 90% de la dosis administrada se elimine en 48 horas. No existe un antídoto específico para la sobredosis con LITFULO. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo, y vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas.

Y actualizar el ítem de precauciones y advertencia con información relacionada con Neoplasias Malignas

Riesgos asociados: Aumento del riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas, víricas y oportunistas graves con hospitalización o muerte, incluida tuberculosis; mayor tasa de mortalidad por todas las causas, incluida muerte súbita cardiovascular; neoplasias malignas; mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos graves (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus); mayor incidencia de embolia pulmonar, trombosis venosa y arterial.

Adicionalmente, en la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala requiere al interesado que demuestre la no similaridad con respecto a otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK) con los cuales comparte mecanismo de acción.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 0,1, se solicita al interesado:

Allegar una versión del PGR más actualizada donde se incluyan los riesgos de Herpes Zoster, toxicidad embriofetal, MACE y Neurotoxicidad.

3.1.1.2 APRETUDE® CABOTEGRAVIR 30 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20256847
Radicado : 20231156313
Fecha : 14/06/2023
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición: Cabotegravir 30 mg (Como cabotegravir sódico).

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Las tabletas de APRETUDE están indicadas para la profilaxis preexposición a corto plazo (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones).

Las tabletas de APRETUDE deben ser usadas como:

- Inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de APRETUDE inyección de acción prolongada.
- Profilaxis Preexposición (PrEP) en pacientes que se perderán la administración planeada de la inyección de APRETUDE.

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- IPP versión GDS04/IPI04 de 20 de Abril de 2023, allegado mediante radicado 20231156313.
- Inserto GDS04/IPI04 de 20 de Abril de 2023, allegado mediante radicado 20231156313.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231156313 se solicita evaluación farmacológica para cabotegravir tabletas recubiertas por 30 mg (Apretude®) en la indicación *“profilaxis preexposición a corto plazo (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones). Las tabletas de Apretude® deben ser usadas como: 1) inducción oral*

12

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de Aprelude® inyección de acción prolongada y 2) profilaxis preexposición (PrEP) en pacientes que se perderán la administración planeada de la inyección de Aprelude®". Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir versión GDS04/IP104 de 20 de Abril de 2023.

Previamente, mediante Acta No. 14 de 2021 No.3.1.1.2 y 3.1.1.1, la Sala recomendó aprobación del cabotegravir en tabletas recubiertas y suspensión inyectable de liberación prolongada en la indicación “combinación con las tabletas de rilpivirina para tratamiento a corto plazo de infección por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH-1 < 50 copias/mL) y no presentan resistencia conocida o sospecha de la misma a cabotegravir o rilpivirina para: 1) inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de la inyección de acción prolongada (LA) de Vocabria® y 2) terapia oral para adultos que se perderán la administración planeada de la inyección de Vocabria®.

Como soportes presenta resumen de estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación ya evaluados por la Sala, que fueron suficientes para justificar la investigación en humanos, incluyeron estudios cinéticos, farmacodinámicos, inmunotoxicidad, tolerancia local, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Como soporte clínico presenta tres estudios de seguridad, tolerabilidad, aceptabilidad de inyecciones de acción prolongada fase 1-2 (201120/ÉCLAIR, 201103/HPTN077 y 208580/MOCHA) y dos estudios principales de eficacia.

Estudio NCT03164564 (HPTN084, 201739, A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women) de fase 3 doble ciego, incluyó 3224 voluntarias que fueron asignadas aleatoriamente para recibir cabotegravir 30 mg (1614) por vía oral al día durante 5 semanas y luego 600 mg por vía intramuscular cada 4 semanas o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina tabletas de dosis fija 300 mg/ 200 mg una vez al día (1610). Se presentaron 4 casos de infección por VIH en el grupo asignado a cabotegravir (tasa de incidencia de 0.20 por 100 persona- año) y 36 en el grupo asignado a tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (tasa de incidencia de 1.85 por 100 persona-año). El régimen de PrEP conteniendo cabotegravir fue en general bien tolerado, con similares frecuencias generales de eventos adversos comparado con el grupo con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, con excepción de una alta frecuencia de reacciones en el sitio de inyección en el grupo con cabotegravir. La proporción de participantes que experimentaron eventos adversos serios fue baja y similar en ambos grupos.

Estudio NCT02720094 (HPTN083, 201738, A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil

13

Acta No. 28 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fumarate/Emtricitabine For Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Men and Transgender Women Who Have Sex With Men) de fase 2b/3 doble ciego, de no inferioridad que incluyó 4561 voluntarios que fueron asignados aleatoriamente para recibir cabotegravir 30 mg por vía oral al día durante 5 semanas y luego 600 mg por vía intramuscular cada 8 semanas (2280) o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina tabletas de dosis fija 300 mg/ 200 mg una vez al día (2281). El estudio fue detenido después del primer análisis interino por superioridad de cabotegravir, se presentaron 13 casos de infección por VIH en el grupo de cabotegravir (incidencia 0.41 por 100 personas-año) versus 39 en el grupo TDF-FTC (incidencia 1.22 por 100 personas-año) (HR 0.34; IC 95%, 0.18 - 0,62). El efecto fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Se presentó reacción en el lugar de la inyección en el 81.4% de los participantes en el grupo de cabotegravir y en el 31.3% de los del grupo TDF-FTC. En los participantes con diagnóstico de infección por VIH después de la exposición a CAB-LA se observó resistencia a inhibidores de integrasa y retrasos en la detección de la infección. No se identificaron problemas de seguridad adicionales a los conocidos.

La Sala considera que la evidencia presentada permite concluir que cabotegravir es una opción aceptable en la indicación "...profilaxis preexposición a corto plazo (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones)", por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información así:

Composición: Cabotegravir 30 mg (Como cabotegravir sódico).

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

Cabotegravir (Apretude®) está indicado en:

Profilaxis pre-exposición al VIH-1 (PrEP)

Pacientes de alto riesgo de contagio con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo (HIV-1), para disminuir la probabilidad de adquisición del mismo, adicional al uso adecuado del condón y demás medidas de protección.

El uso del medicamento no debe conducir a descuidar las medidas de prevención de transmisión de la enfermedad.

Los sujetos deben poseer un control VIH-1 negativo previo al inicio del tratamiento Pre-exposición al VIH-1.

Contraindicaciones:

APRETUDE está contraindicado en pacientes:

14

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,
- Que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.
- con estatus VIH-1 positivo.

Precauciones y advertencias:

Estrategia general de prevención de la infección de VIH-1

APRETUDE no siempre es eficaz para prevenir la adquisición de VIH-1 (ver Estudios Clínicos). Se desconoce el tiempo de inicio de la protección después de comenzar APRETUDE.

APRETUDE debe utilizarse para la profilaxis preexposición como parte de una estrategia general de prevención de la infección por VIH-1, incluyendo el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (ej. conocimiento del estatus de VIH-1, pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).

APRETUDE solo debe usarse para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en pacientes confirmados como VIH negativos (ver Contraindicaciones). Se debe volver a confirmar que los pacientes son VIH negativos a intervalos frecuentes (ej. de acuerdo con las guías locales, pero intervalos de no más de 3 meses) mientras toman APRETUDE para la profilaxis preexposición.

Si se presentan síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha exposición reciente (< 1 mes) al VIH-1, se debe reconfirmar el estatus del VIH-1.

Riesgo potencial de resistencia

Existe un riesgo potencial de desarrollar Resistencia a APRETUDE si un paciente adquiere VIH-1 antes o durante la administración de APRETUDE, o después de la interrupción de APRETUDE PrEP, (ver Propiedades de la inyección de acción prolongada de APRETUDE).

Para minimizar esto, es esencial reevaluar clínicamente a los pacientes en cuanto al riesgo de contraer VIH y la realizar pruebas con frecuencia para confirmar el estatus negativo de VIH. Los pacientes con sospecha o confirmación de VIH-1 deben iniciar inmediatamente TAR.

Se deben considerar formas alternativas de PrEP luego de la interrupción de APRETUDE para aquellas personas con riesgo continuo de contraer VIH y se debe iniciar dentro de los 2 meses posteriores a la última inyección de APRETUDE.

Importancia de la adherencia

Se debe asesorar periódicamente a los pacientes para que se adhieran estrictamente al programa de dosificación recomendado de APRETUDE, con el fin de reducir el riesgo de contraer VIH-1 y el posible desarrollo de resistencia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa. Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Descontinúe APREUDE y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada (ver Dosis y Administración, Contraindicaciones y Propiedades de la inyección de APREUDE de larga duración, Estudios Clínicos).

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron APREUDE con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver Reacciones adversas).

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con APREUDE deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de la inyección de larga duración de APREUDE).

Reacciones Adversas

Datos de Estudios Clínicos

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs) para cabotegravir fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; HPTN 083 y HPTN 084. En HPTN 083, la mediana del tiempo con el producto del estudio ciego fue 65 semanas y 2 días (día 1 a 156 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 3270 años-persona. En HPTN 084, la mediana del tiempo con el producto del estudio ciego fue 64 semanas y 1 día (día 1 a 153 semana y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 1920 años-persona.

Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios HPTN 083 y 084, se citó la categoría de mayor frecuencia.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en HPTN 083 fueron: Reacciones en el sitio de inyección (82%), cefalea (17%) y diarrea (14%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en HPTN 084 fueron: Reacciones en el sitio de inyección 38%), cefalea (23%) e incremento de transaminasa (19%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen

como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 5. Reacciones adversas¹

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	Común	Sueños anormales Insomnio Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy Común	Cefalea
	Común	Mareo
	No Común	Reacciones vasovagales (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Diarrea
	Común	Náusea Dolor Abdominal ² Flatulencia Vómito
Trastornos Hepatobiliares	Muy Común	Incremento de transaminasa
	No Común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ³
Trastornos musculoesqueléticos y	Común	Mialgia

del tejido conectivo		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy Común	Pirexia ⁴ Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (Dolor e incomodidad, nódulo, induración)
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (inflamación, moretón, eritema, calor, prurito, anestesia) Fatiga Malestar general
	No Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (hematoma, decoloración, absceso)
Investigaciones	No Común	Aumento de peso

¹ La frecuencia de las reacciones adversas identificadas se basan en todas las ocurrencias informadas de los eventos y no se limitan a aquellos que el investigador considera al menos pueden estar posiblemente relacionados.

² El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor en la región abdominal superior y dolor abdominal.

³ La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

⁴ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Pirexia y sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados dentro de una semana de las inyecciones.

⁵ Las ISRs listadas en la tabla han sido evidenciadas en 2 o más participantes.

Aumento de peso

En las semanas 41 y 97 en HPTN 083, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de 1.2 kg (IQR -1.0, 3.5, n=1623) y 2.1 kg (IQR; -0.9, 5.9, n=601) en peso desde el inicio, respectivamente; aquellos en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de 0.0 kg (IQR -2.1, 2.4, n=1611) y 1.0 kg (IQR; -1.9, 4.0, n=598) en peso desde el inicio, respectivamente. En las semanas 41 y 97 en HPTN 084, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de 2.0 kg (IQR 0.0, 5.0; n=1151) y 4.0 kg (IQR; 0.0, 8.0; n=601) en peso desde el inicio, respectivamente; aquellos en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de 1.0 kg (IQR -1.0, 4.0, n=1131) y 3.0 kg (IQR; -1.0, 6.0, n=218) en peso desde el inicio, respectivamente.

Cambios en pruebas de laboratorio

En ambos HPTN 083 y HPTN 084, se observó una proporción similar de participantes en los grupos cabotegravir y TDF/FTC con niveles de transaminasas hepáticas elevadas (ALT/AST) y los aumentos máximos posteriores a la línea base fueron en su mayoría de los Grados 1 y 2. En HPTN 083, el número de participantes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron máximos posteriores a la línea base de Grado 3 o 4 de niveles ALT fue 40 (2%) vs 44 (2%) y Grado 3 o 4 de niveles AST fue 68 (3%) vs 79 (3%), respectivamente. En HPTN 084, el número de participantes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron máximos posteriores a la línea base de Grado 3 o 4 de niveles

18

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ALT fue 12 (<1%) vs 18 (1%) y Grado 3 o 4 de niveles AST fue 15 (<1%) vs 14 (<1%), respectivamente.

Unos pocos participantes en ambos grupos de cabotegravir y TDF/FTC tuvo eventos adversos de AST o ALT incrementadas que resultaron en la discontinuación del producto de estudio. En HPTN 083, el número de pacientes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que discontinuaron debido a ALT incrementadas fue 29 (1%) vs 31 (1%) y debido a AST incrementadas fue 7 (<1%) vs 8 (<1%), respectivamente. En HPTN 084, el número de pacientes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que discontinuaron debido a ALT incrementadas fue 12 (<1%) vs 15 (<1%) y no hubo discontinuaciones debido a AST incrementadas.

Población pediátrica

Basado en los datos del análisis de la semana 16 del estudio MOCHA en 23 adolescentes infectados con VIH (en edades de al menos 12 años y con un peso superior a 35 kg o más) que recibieron cART de fondo, no se identificaron nuevos problemas de seguridad en los adolescentes con la adición de cabotegravir oral seguido por cabotegravir inyectable (n=8) en comparación con el perfil de seguridad establecido con cabotegravir en adultos (ver Estudios Clínicos).

Datos posteriores a la comercialización

Tabla 6. Reacciones adversas basadas en la experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	No Común	Hipersensibilidad (incluyendo angioedema, urticaria)
Trastornos psiquiátricos	No Común	Ideación suicida*, intento de suicidio* *particularmente en pacientes con historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica.

Sobredosis

Síntomas y signos

Actualmente, no se tiene experiencia en sobredosis con APRETUDE.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para sobredosis de APRETUDE. En caso de que ocurra sobredosis, el paciente deberá recibir cuidados de apoyo con monitoreo adecuado según sea necesario. El manejo adicional deberá ser el clínicamente indicado o de acuerdo con las recomendaciones del centro nacional de intoxicación, cuando se disponga de ellas.

Se sabe que cabotegravir se enlaza fuertemente a proteínas en plasma; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a retirar el medicamento del cuerpo.

Interacciones:

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4.

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4.

Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀=0.81 µM) y OAT3 (IC₅₀=0.41 µM) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e in vitro, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia (ver Contraindicaciones).

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada

permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 4 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 14% Rilpivirina ↔	Rilpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir o viceversa. No es necesario ajustar la dosis de cabotegravir o rilpivirina cuando son coadministrados.

	AUC ↓1% C _{máx} ↓4% C _τ ↓8%	
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓59% C _{máx} ↓6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de cabotegravir con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>APRETUDE</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓21% C _{máx} ↓17% C _τ ↓26%	<p><i>APRETUDE</i> tabletas: Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><i>APRETUDE</i> inyectable: Cuando rifabutina se inicia antes o concomitantemente con la primera inyección inicial de <i>APRETUDE</i>, el esquema recomendado de dosificación de <i>APRETUDE</i> es una inyección de 3 mL (600 mg) seguida de una segunda dosis de 3 mL (600mg) dos semanas después y en adelante mensualmente, mientras se toma rifabutina.</p> <p>Cuando se inicia rifabutina al tiempo de la segunda inyección de inicio o después, el esquema de dosificación recomendado es 3 mL (600mg),</p>

		mensualmente, mientras se toma rifabutinina. Después de suspender rifabutinina, el esquema de dosificación recomendado de APRETUDE es 3 mL (600 mg) cada 2 meses.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoina Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	APRETUDE tabletas: La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de APRETUDE oral. APRETUDE inyectable: La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{max} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con APRETUDE.

Poblaciones Especiales:

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales indican que cabotegravir no tiene efectos en la fertilidad de machos o hembras (ver Información Preclínica).

Embarazo

No se cuenta con estudios de APRETUDE en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce su efecto sobre el embarazo en humanos.

Cabotegravir no fue teratógeno cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero provocó retraso del parto asociado con reducción de la supervivencia y de la viabilidad de las crías de rata a exposiciones superiores a aquellas de las dosis terapéuticas (ver Información Preclínica). Se desconoce la relevancia de esto para el embarazo humano.

APRETUDE sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el feto.

Después de la inyección, cabotegravir ha sido detectado en la circulación sistémica hasta por 12 meses o más; por lo tanto, se debe prestar atención al potencial de exposición fetal durante el embarazo (ver Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se espera que cabotegravir sea secretado en la leche humana, basándose en datos en animales, aunque esto no se ha confirmado en humanos. Cabotegravir puede estar presente en la leche humana hasta por 12 meses o más tras la última inyección de APRETUDE.

Se recomienda que las mujeres amamenten solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el bebé.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinarias

No se han realizado estudios para investigar el efecto de APRETUDE sobre la capacidad para conducir o la capacidad para operar maquinaria. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de APRETUDE deben tomarse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

Vía de administración: Vía oral, APRETUDE puede tomarse con o sin alimentos.

Dosificación y grupo etario:

Apretude debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la PrEP frente al VIH. Cada inyección se debe administrar por un profesional sanitario.

Los usuarios se deben hacer un test de VIH-1 antes de iniciar cabotegravir y previamente a recibir cada inyección posterior de cabotegravir (ver sección 4.3). Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en ARN del VIH estuviera disponible tras la inyección de cabotegravir. Si no se dispone de una estrategia de diagnóstico combinada que incluya ambos test, el diagnóstico se deberá hacer según las guías locales aplicables.

Antes de iniciar Apretude, los profesionales sanitarios deben seleccionar cuidadosamente a los candidatos que acepten ajustarse al calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas de dosificación para ayudar a reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH-1. El profesional sanitario y el usuario pueden optar por utilizar los comprimidos de cabotegravir como inducción oral antes de comenzar con Apretude inyectable para evaluar

la tolerabilidad, o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de cabotegravir (Apretude®).

Los pacientes deben tener un análisis documentado de VIH-1 negativo, de acuerdo con las guías aplicables, antes de iniciar APREUDE.

Método de Administración

Tableta recubierta: APREUDE puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos y adolescentes con peso de al menos 35 kg

Alternativamente, las tabletas orales de APREUDE se pueden utilizar como inducción oral antes del inicio de la inyección de APREUDE para evaluar la tolerabilidad a cabotegravir (ver Tabla 1)

Inducción Oral para determinar tolerabilidad (Tabletas Recubiertas)

Cuando se usa como inducción oral, se recomiendan tabletas orales de APREUDE durante aproximadamente un mes (por lo menos 28 días) antes de la iniciación con la inyección de APREUDE para determinar la tolerabilidad de cabotegravir.

Tabla 1. Programa de dosificación de inducción oral

	INDUCCIÓN ORAL PARA DETERMINAR TOLERABILIDAD
Medicamento	Durante 1 mes (por lo menos 28 días), seguido por la inyección inicial*
APREUDE	30 mg una vez al día

Dosis Faltante

Tableta Recubierta

Si el paciente no toma una dosis de APREUDE oral, deberá tomar la dosis faltante tan pronto sea posible

Adolescentes y Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia de APREUDE en niños y adolescentes con un peso inferior a 35 kg.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de APREUDE en pacientes de 65 años y mayores (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). APRETUDE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh) (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 1 del producto APRETUDE 30 mg 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.

Finalmente, la Sala recomienda negar la declaración de nueva entidad química con protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002 dado que el principio activo ya se encuentra en Normas Farmacológicas y por tanto, no cumple con los criterios establecidos en el mencionado Decreto.

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.

3.1.1.3 APRETUDE® CABOTEGRAVIR 200MG/ML SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20256848
Radicado : 20231156361
Fecha : 14/06/2023
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada vial de 3 mL contiene 600 mg de cabotegravir (como ácido libre de cabotegravir).

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección de liberación prolongada

Indicaciones:

APRETUDE inyectable está indicado para la profilaxis preexposición (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones).

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- IPP versión GDS04/IPI04 de 20 de Abril de 2023, allegado mediante radicado 20231156313.
- Inserto GDS04/IPI04 de 20 de Abril de 2023, allegado mediante radicado 20231156313.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231156361 se solicita evaluación farmacológica para cabotegravir tabletas recubiertas por 200 mg (Apretude®) en la indicación *“profilaxis preexposición a corto plazo (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones). Las tabletas de Apretude® deben ser usadas como: 1) inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de Apretude® inyección de acción prolongada y 2) profilaxis preexposición (PrEP) en pacientes que se perderán la administración planeada de la inyección de Apretude®”*. Así mismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el Decreto 2085 de 2002 y aprobación de inserto e información para prescribir versión GDS04/IPI04 de 20 de Abril de 2023.

Previamente, mediante Acta No. 14 de 2021 No.3.1.1.2 y 3.1.1.1, la Sala recomendó aprobación del cabotegravir en tabletas recubiertas y suspensión inyectable de liberación prolongada en la indicación *“combinación con las tabletas de rilpivirina para tratamiento a corto plazo de infección por virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH-1 < 50 copias/mL) y no presentan resistencia conocida o sospecha de la misma a cabotegravir o rilpivirina para: 1) inducción oral para determinar la tolerabilidad a cabotegravir antes de la administración de la inyección de*

acción prolongada (LA) de Vocabria® y 2) terapia oral para adultos que se perderán la administración planeada de la inyección de Vocabria®.

Como soportes presenta resumen de estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación ya evaluados por la Sala, que fueron suficientes para justificar la investigación en humanos, incluyeron estudios cinéticos, farmacodinámicos, inmunotoxicidad, tolerancia local, toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Como soporte clínico presenta tres estudios de seguridad, tolerabilidad, aceptabilidad de inyecciones de acción prolongada fase 1-2 (201120/ÉCLAIR, 201103/HPTN077 y 208580/MOCHA) y dos estudios principales de eficacia.

Estudio NCT03164564 (HPTN084, 201739, A Phase 3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Long-Acting Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral TDF/FTC for Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Women) de fase 3 doble ciego, incluyó 3224 voluntarias que fueron asignadas aleatoriamente para recibir cabotegravir 30 mg (1614) por vía oral al día durante 5 semanas y luego 600 mg por vía intramuscular cada 4 semanas o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina tabletas de dosis fija 300 mg/ 200 mg una vez al día (1610). Se presentaron 4 casos de infección por VIH en el grupo asignado a cabotegravir (tasa de incidencia de 0.20 por 100 persona-año) y 36 en el grupo asignado a tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina (tasa de incidencia de 1.85 por 100 persona-año). El régimen de PrEP conteniendo cabotegravir fue en general bien tolerado, con similares frecuencias generales de eventos adversos comparado con el grupo con tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina, con excepción de una alta frecuencia de reacciones en el sitio de inyección en el grupo con cabotegravir. La proporción de participantes que experimentaron eventos adversos serios fue baja y similar en ambos grupos.

Estudio NCT02720094 (HPTN083, 201738, A Phase 2b/3 Double Blind Safety and Efficacy Study of Injectable Cabotegravir Compared to Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine For Pre-Exposure Prophylaxis in HIV-Uninfected Men and Transgender Women Who Have Sex With Men) de fase 2b/3 doble ciego, de no inferioridad que incluyó 4561 voluntarios que fueron asignados aleatoriamente para recibir cabotegravir 30 mg por vía oral al día durante 5 semanas y luego 600 mg por vía intramuscular cada 8 semanas (2280) o tenofovir disoproxil fumarato/emtricitabina tabletas de dosis fija 300 mg/ 200 mg una vez al día (2281). El estudio fue detenido después del primer análisis interino por superioridad de cabotegravir, se presentaron 13 casos de infección por VIH en el grupo de cabotegravir (incidencia 0.41 por 100 personas-año) versus 39 en el grupo TDF-FTC (incidencia 1.22 por 100 personas-año) (HR 0.34; IC 95%, 0.18 - 0,62). El efecto fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. Se presentó reacción en el lugar de la inyección en el 81.4% de los participantes en el grupo de cabotegravir y en el 31.3% de los del grupo TDF-FTC. En los participantes con diagnóstico de infección por VIH después de la exposición a CAB-LA se observó

resistencia a inhibidores de integrasa y retrasos en la detección de la infección. No se identificaron problemas de seguridad adicionales a los conocidos.

La Sala considera que la evidencia presentada permite concluir que cabotegravir es una opción aceptable en la indicación "...profilaxis preexposición a corto plazo (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones)", por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información así:

Composición: Cada vial de 3 mL contiene 600 mg de cabotegravir (como ácido libre de cabotegravir).

Forma farmacéutica: Suspensión para inyección de liberación prolongada

Indicaciones:

APRETUDE inyectable está indicado para la profilaxis preexposición (PrEP), para reducir el riesgo de infección de VIH-1 adquirido sexualmente en individuos en riesgo y con un peso de al menos de 35 kg (ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones).

Contraindicaciones:

APRETUDE está contraindicado en pacientes:

- Que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,
- Que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.
- con estatus VIH-1 positivo.

Precauciones y advertencias:

Estrategia general de prevención de la infección de VIH-1

APRETUDE no siempre es eficaz para prevenir la adquisición de VIH-1 (ver Estudios Clínicos). Se desconoce el tiempo de inicio de la protección después de comenzar APRETUDE.

APRETUDE debe utilizarse para la profilaxis preexposición como parte de una estrategia general de prevención de la infección por VIH-1, incluyendo el uso de otras medidas de prevención del VIH-1 (ej. conocimiento del estatus de VIH-1, pruebas regulares para otras infecciones de transmisión sexual, uso de condón).

APRETUDE solo debe usarse para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en pacientes confirmados como VIH negativos (ver Contraindicaciones). Se debe volver a confirmar que

29

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los pacientes son VIH negativos a intervalos frecuentes (ej. de acuerdo con las guías locales, pero intervalos de no más de 3 meses) mientras toman APRETUDE para la profilaxis preexposición.

Si se presentan síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha exposición reciente (< 1 mes) al VIH-1, se debe reconfirmar el estatus del VIH-1.

Riesgo potencial de resistencia

Existe un riesgo potencial de desarrollar Resistencia a APRETUDE si un paciente adquiere VIH-1 antes o durante la administración de APRETUDE, o después de la interrupción de APRETUDE PrEP, (ver Propiedades de la inyección de acción prolongada de APRETUDE).

Para minimizar esto, es esencial reevaluar clínicamente a los pacientes en cuanto al riesgo de contraer VIH y la realizar pruebas con frecuencia para confirmar el estatus negativo de VIH. Los pacientes con sospecha o confirmación de VIH-1 deben iniciar inmediatamente TAR.

Se deben considerar formas alternativas de PrEP luego de la interrupción de APRETUDE para aquellas personas con riesgo continuo de contraer VIH y se debe iniciar dentro de los 2 meses posteriores a la última inyección de APRETUDE.

Propiedades de la inyección de larga duración de APRETUDE

Las concentraciones residuales de cabotegravir pueden permanecer en la circulación sistémica de los pacientes durante periodos prolongados (hasta de 12 meses o más) y, por lo tanto, los médicos deben tomar en cuenta las características de liberación prolongada de la inyección de APRETUDE al suspender el medicamento (ver Interacciones, Embarazo y Lactancia y Sobredosificación).

Importancia de la adherencia

Se debe asesorar periódicamente a los pacientes para que se adhieran estrictamente al programa de dosificación recomendado de APRETUDE, con el fin de reducir el riesgo de contraer VIH-1 y el posible desarrollo de resistencia.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad asociadas con otros inhibidores de integrasa. Estas reacciones se caracterizaron por erupción, observaciones constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Descontinúe APRETUDE y otros agentes sospechosos de inmediato, en caso de que surjan signos o síntomas de hipersensibilidad (incluyendo, aunque sin limitarse a, erupción severa, o erupción acompañada por fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia o angioedema).

Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo aminotransferasa hepática, con el fin de iniciar la terapia adecuada (ver Dosis y Administración, Contraindicaciones y Propiedades de la inyección de APREUDE de larga duración, Estudios Clínicos).

Hepatotoxicidad

Se ha reportado hepatotoxicidad en un número limitado de pacientes que recibieron APREUDE con o sin enfermedad hepática preexistente conocida (ver Reacciones adversas).

Se recomienda el monitoreo de la química hepática y el tratamiento con APREUDE deberá suspenderse en caso de sospecha de hepatotoxicidad (ver Propiedades de la inyección de larga duración de APREUDE).

Reacciones Adversas:

Datos de Estudios Clínicos

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs) para cabotegravir fueron identificadas en estudios clínicos en Fase III; HPTN 083 y HPTN 084. En HPTN 083, la mediana del tiempo con el producto del estudio ciego fue 65 semanas y 2 días (día 1 a 156 semanas y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 3270 años-persona. En HPTN 084, la mediana del tiempo con el producto del estudio ciego fue 64 semanas y 1 día (día 1 a 153 semana y 1 día), con una exposición total a cabotegravir de 1920 años-persona.

Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios HPTN 083 y 084, se citó la categoría de mayor frecuencia.

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en HPTN 083 fueron: Reacciones en el sitio de inyección (82%), cefalea (17%) y diarrea (14%).

Las ADRs reportadas con mayor frecuencia en HPTN 084 fueron: Reacciones en el sitio de inyección 38%), cefalea (23%) e incremento de transaminasa (19%).

Las ADRs identificadas en estos estudios se encuentran listadas a continuación por clasificación por órganos y sistemas MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 5. Reacciones adversas¹

Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC)	Categoría de Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	Común	Sueños anormales Insomnio Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Muy Común	Cefalea
	Común	Mareo
	No Común	Reacciones vasovagales (en respuesta a las inyecciones)
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Diarrea
	Común	Náusea Dolor Abdominal ² Flatulencia Vómito
Trastornos Hepatobiliares	Muy Común	Incremento de transaminasa
	No Común	Hepatotoxicidad
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Común	Erupción ³
Trastornos musculoesqueléticos y	Común	Mialgia

del tejido conectivo		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy Común	Pirexia ⁴ Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (Dolor e incomodidad, nódulo, induración)
	Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (inflamación, moretón, eritema, calor, prurito, anestesia) Fatiga Malestar general
	No Común	Reacciones en el sitio de inyección ⁵ (hematoma, decoloración, absceso)
Investigaciones	No Común	Aumento de peso

¹ La frecuencia de las reacciones adversas identificadas se basan en todas las ocurrencias informadas de los eventos y no se limitan a aquellos que el investigador considera al menos pueden estar posiblemente relacionados.

² El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: dolor en la región abdominal superior y dolor abdominal.

³ La erupción incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción prurítica.

⁴ La pirexia incluye los siguientes términos preferenciales MedDRA agrupados: Pirexia y sensación de calor. La mayoría de los episodios de pirexia fueron reportados dentro de una semana de las inyecciones.

⁵ Las ISRs listadas en la tabla han sido evidenciadas en 2 o más participantes.

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

En HPTN 083, 2% de los participantes descontinuaron cabotegravir debido a ISRs. De 20286 inyecciones, se reportaron 8900 ISRs.

Un total de 2117 participantes recibieron al menos una inyección. De los 1740 participantes (82%) que experimentaron al menos una ISR, la máxima severidad de ISRs reportadas fue leve (Grado 1, 34% de los participantes), moderada (Grado 2, 46% de los participantes) o severa (Grado 3, 3% de los participantes). Ningún participante experimentó ISRs de Grado

4. La duración media de los eventos ISR generales fue de 4 días. La proporción de participantes reportando ISRs en cada visita y la severidad de los ISRs disminuyó con el tiempo.

En HPTN 084, ningún participante discontinuó cabotegravir debido a ISRs.

De 13068 inyecciones, se reportaron 1171 ISRs.

Un total de 1519 participantes recibieron al menos una inyección. De los 578 participantes (38%) que experimentaron al menos una ISR, la máxima severidad de ISRs reportados fue leve (Grado 1, 25% de los participantes), moderado (Grado 2, 13% de los participantes) o severa (Grado 3, <1% de los participantes). Ningún participante experimentó ISRs de Grado 4. La duración media de los eventos ISR generales fue de 8 días. La proporción de participantes reportando ISRs en cada visita y la severidad de los ISRs disminuyó con el tiempo.

Aumento de peso

En las semanas 41 y 97 en HPTN 083, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de 1.2 kg (IQR -1.0, 3.5, n=1623) y 2.1 kg (IQR; -0.9, 5.9, n=601) en peso desde el inicio, respectivamente; aquellos en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de 0.0 kg (IQR -2.1, 2.4, n=1611) y 1.0 kg (IQR; -1.9, 4.0, n=598) en peso desde el inicio, respectivamente. En las semanas 41 y 97 en HPTN 084, los participantes que recibieron cabotegravir ganaron una mediana de 2.0 kg (IQR 0.0, 5.0; n=1151) y 4.0 kg (IQR; 0.0, 8.0; n=601) en peso desde el inicio, respectivamente; aquellos en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) ganaron una mediana de 1.0 kg (IQR -1.0, 4.0, n=1131) y 3.0 kg (IQR; -1.0, 6.0, n=218) en peso desde el inicio, respectivamente.

Cambios en pruebas de laboratorio

En ambos HPTN 083 y HPTN 084, se observó una proporción similar de participantes en los grupos cabotegravir y TDF/FTC con niveles de transaminasas hepáticas elevadas (ALT/AST) y los aumentos máximos posteriores a la línea base fueron en su mayoría de los Grados 1 y 2. En HPTN 083, el número de participantes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron máximos posteriores a la línea base de Grado 3 o 4 de niveles ALT fue 40 (2%) vs 44 (2%) y Grado 3 o 4 de niveles AST fue 68 (3%) vs 79 (3%), respectivamente. En HPTN 084, el número de participantes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que experimentaron máximos posteriores a la línea base de Grado 3 o 4 de niveles ALT fue 12 (<1%) vs 18 (1%) y Grado 3 o 4 de niveles AST fue 15 (<1%) vs 14 (<1%), respectivamente.

Unos pocos participantes en ambos grupos de cabotegravir y TDF/FTC tuvo eventos adversos de AST o ALT incrementadas que resultaron en la discontinuación del producto de estudio. En HPTN 083, el número de pacientes en los grupos cabotegravir vs TDF/FTC que discontinuaron debido a ALT incrementadas fue 29 (1%) vs 31 (1%) y debido a AST incrementadas fue 7 (<1%) vs 8 (<1%), respectivamente. En HPTN 084, el número de

pacientes en los grupos cabotegravir vs TDF/TFC que descontinuaron debido a ALT incrementadas fue 12 (<1%) vs 15 (<1%) y no hubo descontinuaciones debido a AST incrementadas.

Población pediátrica

Basado en los datos del análisis de la semana 16 del estudio MOCHA en 23 adolescentes infectados con VIH (en edades de al menos 12 años y con un peso superior a 35 kg o más) que recibieron cART de fondo, no se identificaron nuevos problemas de seguridad en los adolescentes con la adición de cabotegravir oral seguido por cabotegravir inyectable (n=8) en comparación con el perfil de seguridad establecido con cabotegravir en adultos (ver Estudios Clínicos).

Datos posteriores a la comercialización

Tabla 6. Reacciones adversas basadas en la experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmune	No Común	Hipersensibilidad (incluyendo angioedema, urticaria)
Trastornos psiquiátricos	No Común	Ideación suicida*, intento de suicidio* *particularmente en pacientes con historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica.

Sobredosis

Síntomas y signos

Actualmente, no se tiene experiencia en sobredosis con APRETUDE.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para sobredosis de APRETUDE. En caso de que ocurra sobredosis, el paciente deberá recibir cuidados de apoyo con monitoreo adecuado según sea necesario. El manejo adicional deberá ser el clínicamente indicado o de acuerdo con las recomendaciones del centro nacional de intoxicación, cuando se disponga de ellas.

Se sabe que cabotegravir se enlaza fuertemente a proteínas en plasma; por lo tanto, es poco probable que la diálisis ayude a retirar el medicamento del cuerpo. El manejo de la sobredosis de inyección de APRETUDE debe tomar en cuenta la exposición prolongada al medicamento tras la inyección (ver Advertencias y Precauciones).

Interacciones:

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4.

Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4.

Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 ($IC_{50}=0.81 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50}=0.41 \mu M$) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

In vitro, cabotegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Con base en estos datos y en los resultados de los estudios de interacción farmacológica, no se espera que cabotegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que sean sustratos de estas enzimas o transportadores.

Basándose en el perfil farmacológico de interacción clínica e in vitro, no se espera que cabotegravir altere las concentraciones de otros medicamentos antirretrovirales, incluyendo inhibidores de proteasa, nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósidos, inhibidores de integrasa, inhibidores de entrada e ibalizumab.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

Cabotegravir es metabolizado principalmente por UGT1A1 con cierta contribución de UGT1A9. Los medicamentos que sean fuertes inductores de UGT1A1 o UGT1A9, se espera reduzcan las concentraciones plasmáticas de cabotegravir conduciendo a falta de eficacia (ver Contraindicaciones).

Las simulaciones empleando PBPK demuestran que es poco probable una interacción clínicamente significativa tras la coadministración de cabotegravir con fármacos que inhiben a las enzimas UGT.

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1. Cabotegravir es un sustrato de P-gp y BCRP; sin embargo, debido a su elevada permeabilidad no se espera una alteración de la absorción cuando se coadministre, ya sea con inhibidores de P-gp o de BCRP.

Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 4 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 4. Interacciones farmacológicas

Clase del Medicamento Concomitante: Nombre del Medicamento	Efecto en la Concentración de Cabotegravir o en el Medicamento Concomitante	Comentario Clínico
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Etravirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{máx} ↑ 4% C _t ↔ 0%	Etravirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No-nucleósido: Rilpivirina	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 5% C _t ↑ 14% Rilpivirina ↔	Rilpivirina no modificó de manera significativa la concentración plasmática de cabotegravir o viceversa. No es necesario ajustar la dosis de cabotegravir o rilpivirina cuando son coadministrados.

	AUC ↓1% C _{máx} ↓4% C _t ↓8%	
Rifampicina	Cabotegravir ↓ AUC ↓59% C _{máx} ↓6%	Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de cabotegravir con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>APRETUDE</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido.
Rifapentina	Cabotegravir ↓	Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que está contraindicado el uso concomitante.
Rifabutina	Cabotegravir ↓ AUC ↓21% C _{máx} ↓17% C _t ↓26%	<p><i>APRETUDE</i> tabletas: Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis.</p> <p><i>APRETUDE</i> inyectable: Cuando rifabutina se inicia antes o concomitantemente con la primera inyección inicial de <i>APRETUDE</i>, el esquema recomendado de dosificación de <i>APRETUDE</i> es una inyección de 3 mL (600 mg) seguida de una segunda dosis de 3 mL (600mg) dos semanas después y en adelante mensualmente, mientras se toma rifabutina.</p> <p>Cuando se inicia rifabutina al tiempo de la segunda inyección de inicio o después, el esquema de dosificación recomendado es 3 mL (600mg).</p>

		mensualmente, mientras se toma rifabutina. Después de suspender rifabutina, el esquema de dosificación recomendado de APRETUDE es 3 mL (600 mg) cada 2 meses.
Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Cabotegravir ↓	Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante.
Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio)	Cabotegravir ↓	APRETUDE tabletas: La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada. Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de APRETUDE oral. APRETUDE inyectable: La interacción no es relevante tras administración parenteral.
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel)	EE ↔ AUC ↑ 2% C _{máx} ↓ 8% C _t ↔ 0% LNG ↔	Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con APRETUDE .

Poblaciones Especiales:

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales indican que cabotegravir no tiene efectos en la fertilidad de machos o hembras (ver Información Preclínica).

Embarazo

No se cuenta con estudios de APRETUDE en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce su efecto sobre el embarazo en humanos.

Cabotegravir no fue teratógeno cuando se estudió en ratas y conejas preñadas, pero provocó retraso del parto asociado con reducción de la supervivencia y de la viabilidad de las crías de rata a exposiciones superiores a aquellas de las dosis terapéuticas (ver Información Preclínica). Se desconoce la relevancia de esto para el embarazo humano.

APRETUDE sólo debe usarse durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifican el riesgo potencial para el feto.

Después de la inyección, cabotegravir ha sido detectado en la circulación sistémica hasta por 12 meses o más; por lo tanto, se debe prestar atención al potencial de exposición fetal durante el embarazo (ver Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se espera que cabotegravir sea secretado en la leche humana, basándose en datos en animales, aunque esto no se ha confirmado en humanos. Cabotegravir puede estar presente en la leche humana hasta por 12 meses o más tras la última inyección de APREUDE.

Se recomienda que las mujeres amamenten solo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el bebé.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinarias

No se han realizado estudios para investigar el efecto de APREUDE sobre la capacidad para conducir o la capacidad para operar maquinaria. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de APREUDE deben tomarse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

Vía de administración: Vía oral, APREUDE puede tomarse con o sin alimentos.

Dosificación y grupo etario:

Apertude debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de la PrEP frente al VIH. Cada inyección se debe administrar por un profesional sanitario.

Los usuarios se deben hacer un test de VIH-1 antes de iniciar cabotegravir y previamente a recibir cada inyección posterior de cabotegravir (ver sección 4.3). Una prueba combinada de antígeno/anticuerpo, así como una prueba basada en ARN del VIH, deben ser negativas. Se aconseja a los prescriptores que realicen ambas pruebas, incluso si el resultado de la prueba basada en ARN del VIH estuviera disponible tras la inyección de cabotegravir. Si no se dispone de una estrategia de diagnóstico combinada que incluya ambos test, el diagnóstico se deberá hacer según las guías locales aplicables.

Antes de iniciar Apertude, los profesionales sanitarios deben seleccionar cuidadosamente a los candidatos que acepten ajustarse al calendario de inyecciones requerido y asesorarles sobre la importancia de cumplir con las visitas programadas de dosificación para ayudar a reducir el riesgo de adquirir la infección por VIH-1.

El profesional sanitario y el usuario pueden optar por utilizar los comprimidos de cabotegravir como inducción oral antes de comenzar con Apertude inyectable para evaluar la tolerabilidad, o bien pueden decidir administrar directamente las inyecciones de Apertude (ver Tabla 1 y Tabla 2 para recomendaciones de dosificación).

Los pacientes deben tener un análisis documentado de VIH-1 negativo, de acuerdo con las guías aplicables, antes de iniciar APRETUDE.

Antes de iniciar APRETUDE, los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados de tal manera que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de administración de la inyección programadas, para ayudar a reducir el riesgo de adquirir la infección de VIH-1.

Método de Administración

Suspensión para Inyección: Consultar las Instrucciones de Uso para encontrar los pasos detallados del procedimiento de inyección (ver Instrucciones para Uso y Manejo). El Índice de Masa Corporal (BMI por sus siglas en inglés) del paciente debe considerarse para asegurar que la longitud de la aguja sea la suficiente para alcanzar el músculo glúteo.

Adultos y adolescentes con peso de al menos 35 kg

Seguido de la discusión con el paciente, el profesional de la salud puede proceder directamente con la inyección de APRETUDE, (ver Tabla 2 para recomendaciones de dosificación).

Suspensión para Inyección

Inyección Inicial

La dosis inicial recomendada de APRETUDE inyección es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Si la inducción oral ha sido usada para determinar tolerabilidad, la primera inyección debe ser planeada para el último día de la inducción oral o dentro de 3 días después.

Un mes después, debe ser administrada una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir esta segunda inyección de 3 mL (600mg) hasta 7 días antes o después de la fecha programada.

Inyección de Continuación

Después de la segunda inyección de iniciación, la dosis recomendada de inyección de continuación de APRETUDE es una sola inyección intramuscular de 3 mL administrada cada 2 meses. Los pacientes pueden recibir inyecciones hasta 7 días antes o después de la fecha programada.

Tabla 2. Programa de dosificación intramuscular

	INYECCIÓN INICIAL (un mes de diferencia)	INYECCIONES DE CONTINUACIÓN (dos meses de diferencia)
Medicamento	Inyecciones iniciales al Mes 1 (último día de la inducción oral, si es usada) y Mes 2	Un mes después de la última inyección inicial y cada dos meses en adelante
<i>APRETUDE</i>	3 mL (600 mg)	3 mL (600 mg)

Dosis Faltante

Suspensión para Inyección

Se recomienda fuertemente adherirse al plan de dosificación de inyecciones.

Los pacientes que falten a alguna visita programada para inyección deberán ser clínicamente reevaluados y debe realizarse un análisis de VIH comprobar que reanudar PrEP siga siendo adecuado. Ver Tabla 3 para las recomendaciones de dosificación después de haber faltado una inyección.

Si no se puede evitar un retraso de más de 7 días de una visita de inyección programada, se pueden usar tabletas de APRETUDE (30 mg) una vez al día para reemplazar una inyección programada. En casos de requerirse por condiciones del paciente PrEP oral con una duración superior a dos meses, se recomienda un régimen alternativo.

La primera dosis de terapia oral debe tomarse dos meses (+/- 7 días) tras la última dosis de inyección de APRETUDE. La dosificación inyectable deberá planearse para reanudarse el día en que se complete PrEP oral, o dentro de los siguientes 3 días, como se recomienda en la Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones de dosificación tras inyecciones faltantes o seguido de terapia oral PrEP para reemplazar una inyección

Dosis Faltantes	
Tiempo desde la última inyección	Recomendación
Si se omite la segunda dosis y el tiempo desde la primera inyección es:	
≤2 meses	Administrar una inyección de 3 mL (600 mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de dosificación de una inyección cada 2 meses.
>2 meses	Reiniciar al paciente con la dosis inicial de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda dosis inicial de 3 mL (600 mg) un mes después. Entonces seguir el esquema de dosificación de una inyección cada 2 meses.
Si se omite la tercera o subsecuentes inyecciones y el tiempo transcurrido desde la inyección anterior es:	
≤3 meses	Administrar una inyección de 3 mL (600mg) tan pronto como sea posible y continuar con el esquema de dosificación de una inyección cada 2 meses.
>3 meses	Reiniciar al paciente con la dosis inicial de 3 mL (600 mg), seguida por una segunda dosis inicial de 3 mL (600 mg) un mes después. Entonces seguir el esquema de dosificación de una inyección cada 2 meses.

Adolescentes y Niños

No se han establecido la seguridad y eficacia de APRETUDE en niños y adolescentes con un peso inferior a 35 kg.

Personas de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Existen datos limitados sobre el uso de APRETUDE en pacientes de 65 años y mayores (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clasificación A o B de Child-Pugh). APRETUDE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh) (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes).

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda 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 1 del producto APRETUDE Suspensión para Inyección 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.

Finalmente, La Sala recomienda negar la declaración de nueva entidad química con protección de datos a la luz del Decreto 2085 de 2002 dado que el principio activo ya se encuentra en Normas Farmacológicas y por tanto, no cumple con los criterios establecidos en el mencionado Decreto.

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.

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. ENHERTU®

Expediente : 20257310
Radicado : 20231162759
Fecha : 21/06/2023
Interesado : AztraZeneca Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 107 mg de trastuzumab deruxtecán

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

HER2-bajo (HER2-low)

ENHERTU está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-bajo (HER2-low) (IHC 1+ o IHC 2+/ISH) no resecable o metastásico que hayan recibido un

tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico o presentado recidiva de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses después de completar la quimioterapia adyuvante.

Las pacientes con cáncer de mama positivo para receptor hormonal (HR+) deben haber recibido adicionalmente terapia endocrina o no ser elegibles para ésta.

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

- Evaluación farmacológica sin fines de registro sanitario e inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles
- PBRER Enhertu® versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20231162759
- PGR versión 5.0, allegado mediante radicado No. 20231162759

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica sin fines de registro sanitario e inclusión del producto en el listado de medicamentos vitales no disponibles, para el medicamento Enhertu®, principio activo trastuzumab deruxtecan, en las indicaciones: **“HER2-bajo (HER2-low): ENHERTU está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-bajo (HER2-low) (IHC 1+ o IHC 2+/ISH) no resecable o metastásico que hayan recibido un tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico o presentado recidiva de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses después de completar la quimioterapia adyuvante. Las pacientes con cáncer de mama positivo para receptor hormonal (HR+) deben haber recibido adicionalmente terapia endocrina o no ser elegibles para ésta”.**

La Sala encuentra que el interesado tiene en trámite una evaluación farmacológica con fines de registro sanitario para la indicación: ***“Cáncer de Mama Metastásico HER2-positivo: ENHERTU® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que han recibido un régimen previo basado en anti-HER2”***, solicitud que fue requerida mediante concepto emitido en el Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.1.2.3.

El interesado allega como evidencia de eficacia y seguridad el estudio NCT03734029 (DESTINY-Breast 04) de fase 3, aleatorizado, de dos grupos, abierto, en el que participaron pacientes con cáncer de mama metastásico o irreseccable con HER2 bajo. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir trastuzumab deruxtecan o la elección del médico de capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión entre los pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos. Los criterios de valoración secundarios clave fueron la supervivencia libre de progresión entre todos los pacientes y la supervivencia general en la cohorte con receptores hormonales positivos y entre todos los pacientes. Se incluyeron 557 pacientes, 494 (88,7 %) tenían enfermedad

44

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con receptores hormonales positivos y 63 (11,3 %) con enfermedad con receptores hormonales negativos, en la cohorte de receptores hormonales positivos, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,1 meses en el grupo de trastuzumab deruxtecan y de 5,4 meses en el grupo que recibió tratamiento elegido por el médico (cociente de riesgos instantáneos para la progresión de la enfermedad o la muerte, 0,51; $P < 0,001$) y la supervivencia global fue de 23,9 meses y 17,5 meses, respectivamente (cociente de riesgos instantáneos para la muerte, 0,64; $P = 0,003$). Entre todos los pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,9 meses en el grupo de trastuzumab deruxtecan y de 5,1 meses en el grupo que recibió tratamiento elegido por el médico (cociente de riesgos instantáneos para la progresión de la enfermedad o la muerte, 0,50; $P < 0,001$) y la supervivencia general fue de 23,4 meses y 16,8 meses, respectivamente (cociente de riesgos instantáneos para la muerte, 0,64; $P = 0,001$). Se presentaron efectos adversos de grado 3 o superior en el 52,6% de los pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecan y en el 67,4% de los que recibieron la quimioterapia elegida por el médico. Se produjo enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con fármacos en el 12,1% de los pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecan; El 0,8% tuvo eventos de grado 5.

La mediana de duración de tratamiento fue notablemente más larga en el grupo que recibió trastuzumab deruxtecan 8.2 meses versus 3.5 meses en el grupo que recibió tratamiento elegido por el médico.

Las evaluaciones de calidad de vida mediante la herramienta EORC QLQ-C30 permanecieron estables en ambos grupos de tratamientos, se reporta un mayor tiempo para llegar a deterioro en las evaluaciones de calidad de vida en el grupo que recibió trastuzumab deruxtecan.

Con base en lo anterior, la Sala recomienda solicitar al interesado para que explique si el riesgo de sesgo del estudio principal DESTINYBreast 04 derivado de ser un estudio abierto, afectó la duración del tratamiento entre los dos brazos (mediana en grupo que recibió trastuzumab deruxtecan 8.2 meses versus 3.5 meses en el grupo grupo que recibió tratamiento elegido por el médico), lo cual pudo introducir sesgo en la interpretación de las diferencias en las variables de desenlace de eficacia y seguridad evaluadas.

En relación con la solicitud de inclusión en el listado de Medicamento Vitales No Disponibles, la Sala no lo recomienda dado que no cumple con los requisitos establecidos en el Decreto 481 del 2004, pues el principio activo no se encuentra en Normas Farmacológicas y para la indicación solicitada se cuenta con alternativas terapéuticas como las utilizadas en el grupo control del estudio DESTINYBreast 04.

La Sala recomienda al interesado cursar el trámite correspondiente de evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para la indicación solicitada.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. POMALYST ® 1 MG

Expediente : 20086750
Radicado : 20231136271 / 20231272765
Fecha : 24/05/2023
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene POMALIDOMIDA 1,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272765
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272765

CONCEPTO: Revisado la información allegada mediante los Radicados 20231136271 / 20231272765 correspondiente al producto POMALYST ® 1 MG, principio activo pomalidomida cápsula, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para Prescribir, ambos con Versión septiembre 2023.

La nueva indicación solicitada es: “Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida”.

Como soporte presenta estudio Optimism (NCT01734928), de fase III, abierto, aleatorizado, de seguridad y eficacia que evaluó la combinación de pomalidomida (P), Bortezomib (V) y dosis bajas de Dexametasona (d) frente a Vd en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM). La posología fue de pomalidomida 4 mg por vía oral en los días 1-14 de un ciclo de 21 días, bortezomib 1.3 mg/m² por vía subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 20 mg por vía oral en los días de tratamiento con bortezomib. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple y aquellos que habían recibido de 1 a 3 regímenes previos de tratamiento. El estudio incluyó un total de 559 pacientes, distribuidos en dos brazos: 281 en el brazo PVd y 278 en el brazo Vd. Los 559 pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con lenalidomida de los cuales 391 (70 %) eran refractarios a la lenalidomida. Los resultados de eficacia mostraron que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en el grupo PVd (11.2 meses) en comparación con el grupo Vd (7.1 meses), con un hazard ratio (HR) de 0.61 y un valor p < 0.00012. La supervivencia global (SG) no mostró una diferencia significativa entre los grupos, con una mediana de 35.6 meses para PVd y 31.6 meses para Vd (HR, 0.94; p = 0.571). La tasa de respuesta global fue del 82% para PVd versus 50% en el brazo de Vd, 15,7% de respuesta completa, 37% de respuesta parcial muy buena y 29,5% respuesta parcial. La duración de respuesta evaluada por Comité Independiente (IRAC) no dio resultados con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de seguimiento fue de 15.9 meses. Los eventos adversos grado ≥ 3 reportados en el régimen PVd vs Vd fueron: neutropenia (42% vs 9%), anemia (14% vs 14%), trombocitopenia (27% vs 29%), neuropatía periférica (8% vs 4%), diarrea (7% vs 3%) y fatiga (8% vs 4%). La interrupción del fármaco principal debido a al menos un evento adverso se observó en 31 pacientes (11 %) en el brazo PVd (debido a la pomalidomida) y 50 pacientes (19 %) en el brazo Vd (debido al bortezomib).

Analizada la información aportada, la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida.

Por lo anterior, La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.

3.4.1.2. POMALYST® 2 MG

Expediente : 20113542
Radicado : 20231136277 / 20231272773
Fecha : 24/05/2023
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene POMALIDOMIDA 2,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272773
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272773

CONCEPTO: Revisado la información allegada mediante los Radicados 20231136277 / 20231272773 correspondiente al producto POMALYST ® 2 MG, principio activo pomalidomida cápsula, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para Prescribir, ambos con Versión septiembre 2023.

La nueva indicación solicitada es: “Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida”.

Como soporte presenta estudio Optimismm (NCT01734928), de fase III, abierto, aleatorizado, de seguridad y eficacia que evaluó la combinación de pomalidomida (P), Bortezomib (V) y dosis bajas de Dexametasona (d) frente a Vd en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM). La posología fue de pomalidomida 4 mg por vía oral en los días 1-14 de un ciclo de 21 días, bortezomib 1.3 mg/m² por vía subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 20 mg por vía oral en los días de tratamiento con bortezomib. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple y aquellos que habían recibido de 1 a 3 regímenes previos de tratamiento. El estudio incluyó un total de 559 pacientes, distribuidos en dos brazos: 281 en el brazo PVd y 278 en el brazo Vd. Los 559 pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con lenalidomida de los cuales 391 (70 %) eran refractarios a la lenalidomida. Los resultados de eficacia mostraron que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en el grupo PVd (11.2 meses) en comparación con el grupo Vd (7.1 meses), con un hazard ratio (HR) de 0.61 y un valor p < 0.00012. La supervivencia global (SG) no mostró una diferencia significativa entre los grupos, con una mediana de 35.6 meses para PVd y 31.6 meses para Vd (HR, 0.94; p =

48

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

0.571). La tasa de respuesta global fue del 82% para PVd versus 50% en el brazo de Vd, 15,7% de respuesta completa, 37% de respuesta parcial muy buena y 29,5% respuesta parcial. La duración de respuesta evaluada por Comité Independiente (IRAC) no dio resultados con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de seguimiento fue de 15.9 meses. Los eventos adversos grado ≥ 3 reportados en el régimen PVd vs Vd fueron: neutropenia (42% vs 9%), anemia (14% vs 14%), trombocitopenia (27% vs 29%), neuropatía periférica (8% vs 4%), diarrea (7% vs 3%) y fatiga (8% vs 4%). La interrupción del fármaco principal debido a al menos un evento adverso se observó en 31 pacientes (11 %) en el brazo PVd (debido a la pomalidomida) y 50 pacientes (19 %) en el brazo Vd (debido al bortezomib).

Analizada la información aportada, la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida.

Por lo anterior, La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.

3.4.1.3. POMALYST® 3 MG

Expediente : 20113545
Radicado : 20231136281 / 20231272786
Fecha : 24/05/2023
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene POMALIDOMIDA 3,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

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

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

- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272786
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272786

CONCEPTO: Revisado la información allegada mediante los Radicados 20231136281 / 20231272786 correspondiente al producto POMALYST ® 3 MG, principio activo pomalidomida cápsula, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para Prescribir, ambos con Versión septiembre 2023.

La nueva indicación solicitada es: “Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida”.

Como soporte presenta estudio Optimism (NCT01734928), de fase III, abierto, aleatorizado, de seguridad y eficacia que evaluó la combinación de pomalidomida (P), Bortezomib (V) y dosis bajas de Dexametasona (d) frente a Vd en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM). La posología fue de pomalidomida 4 mg por vía oral en los días 1-14 de un ciclo de 21 días, bortezomib 1.3 mg/m² por vía subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 20 mg por vía oral en los días de tratamiento con bortezomib. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple y aquellos que habían recibido de 1 a 3 regímenes previos de tratamiento. El estudio incluyó un total de 559 pacientes, distribuidos en dos brazos: 281 en el brazo PVd y 278 en el brazo Vd. Los 559 pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con lenalidomida de los cuales 391 (70 %) eran refractarios a la lenalidomida. Los resultados de eficacia mostraron que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en el grupo PVd (11.2 meses) en comparación con el grupo Vd (7.1 meses), con un hazard ratio (HR) de 0.61 y un valor p < 0.00012. La supervivencia global (SG) no mostró una diferencia significativa entre los grupos, con una mediana de 35.6 meses para PVd y 31.6 meses para Vd (HR, 0.94; p = 0.571). La tasa de respuesta global fue del 82% para PVd versus 50% en el brazo de Vd, 15,7% de respuesta completa, 37% de respuesta parcial muy buena y 29,5% respuesta parcial. La duración de respuesta evaluada por Comité Independiente (IRAC) no dio resultados con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de seguimiento fue de 15.9 meses. Los eventos adversos grado ≥ 3 reportados en el régimen PVd vs Vd fueron: neutropenia (42% vs 9%), anemia (14% vs 14%), trombocitopenia (27% vs 29%), neuropatía periférica (8% vs 4%), diarrea (7% vs 3%) y fatiga (8% vs 4%). La interrupción del fármaco principal debido a al menos un evento adverso se observó en 31 pacientes (11 %) en el brazo PVd (debido a la pomalidomida) y 50 pacientes (19 %) en el brazo Vd (debido al bortezomib).

Analizada la información aportada, la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida.

Por lo anterior, La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.

3.4.1.4. POMALYST ® 4 MG

Expediente : 20113546
Radicado : 20231136288 / 20231272795
Fecha : 24/05/2023
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula contiene POMALIDOMIDA 4,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272795
- IPP Versión Septiembre 2023, allegado mediante radicado 20231272795

CONCEPTO: Revisado la información allegada mediante los Radicados 20231136288 / 20231272795 correspondiente al producto POMALYST ® 4 MG, principio activo pomalidomida cápsula, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la aprobación de modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para Prescribir, ambos con Versión septiembre 2023.

La nueva indicación solicitada es: “Pomalyst en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida”.

Como soporte presenta estudio Optimism (NCT01734928), de fase III, abierto, aleatorizado, de seguridad y eficacia que evaluó la combinación de pomalidomida (P), Bortezomib (V) y dosis bajas de Dexametasona (d) frente a Vd en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario (RRMM). La posología fue de pomalidomida 4 mg por vía oral en los días 1-14 de un ciclo de 21 días, bortezomib 1.3 mg/m² por vía subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, y dexametasona 20 mg por vía oral en los días de tratamiento con bortezomib. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico confirmado de mieloma múltiple y aquellos que habían recibido de 1 a 3 regímenes previos de tratamiento. El estudio incluyó un total de 559 pacientes, distribuidos en dos brazos: 281 en el brazo PVd y 278 en el brazo Vd. Los 559 pacientes incluidos habían recibido tratamiento previo con lenalidomida de los cuales 391 (70 %) eran refractarios a la lenalidomida. Los resultados de eficacia mostraron que la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor en el grupo PVd (11.2 meses) en comparación con el grupo Vd (7.1 meses), con un hazard ratio (HR) de 0.61 y un valor p < 0.00012. La supervivencia global (SG) no mostró una diferencia significativa entre los grupos, con una mediana de 35.6 meses para PVd y 31.6 meses para Vd (HR, 0.94; p = 0.571). La tasa de respuesta global fue del 82% para PVd versus 50% en el brazo de Vd, 15,7% de respuesta completa, 37% de respuesta parcial muy buena y 29,5% respuesta parcial. La duración de respuesta evaluada por Comité Independiente (IRAC) no dio resultados con diferencias estadísticamente significativas. La mediana de seguimiento fue de 15.9 meses. Los eventos adversos grado ≥ 3 reportados en el régimen PVd vs Vd fueron: neutropenia (42% vs 9%), anemia (14% vs 14%), trombocitopenia (27% vs 29%), neuropatía periférica (8% vs 4%), diarrea (7% vs 3%) y fatiga (8% vs 4%). La interrupción del fármaco principal debido a al menos un evento adverso se observó en 31 pacientes (11 %) en el brazo PVd (debido a la pomalidomida) y 50 pacientes (19 %) en el brazo Vd (debido al bortezomib).

Analizada la información aportada, la Sala considera que los resultados no muestran un beneficio sustancial en el mejoramiento de la sobrevida global, mientras que los resultados de seguridad indican mayores incidentes de eventos adversos en el brazo PVd, sin que se presenten datos de calidad de vida.

Por lo anterior, La Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que permita despejar las dudas sobre el balance beneficio-riesgo en la indicación solicitada.

3.4.1.5. MITRUL® 15 MG

Expediente : 20044427
Radicado : 20231137462
Fecha : 25/05/2023
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene CICLOBENZAPRINA CLORHIDRATO 15 mg

Forma Farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Indicaciones: (Del Registro)

Relajante muscular, útil en el manejo de espasmos musculares dolorosos de músculo esquelético.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión V2, allegado mediante radicado 20231137462
- IPP Versión V2, allegado mediante radicado 20231137462

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones y aprobación de información de inserto e IPP Versión V2, allegados mediante radicado 20231137462, para el medicamento Mitrul® 15 mg, principio activo ciclobenzaprina, en la nueva indicación: *“Mitrul está indicado para el alivio del espasmo (contractura muscular), del dolor muscular local y de las alteraciones del sueño asociadas a fibromialgia”*.

Analizada la información allegada, la Sala considera que la evidencia presentada es insuficiente para sustentar la nueva indicación, dado que corresponde a estudios desactualizados, con bajo tamaño de muestra y diseño metodológico que deja amplias dudas sobre el beneficio real del producto en la indicación propuesta, por lo que recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional.

3.4.1.6. ZINFORO® 600 MG

Expediente : 20039626
Radicado : 20231136300
Fecha : 24/05/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada Vial contiene ceftarolina fosamilo monoacetato monohidrato 668,4 mg equivalente a ceftarolina fosamilo 600,0 mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Zinforo® está indicado en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión LL-PLD_Col_CDSv22.0_08Feb2022_v2.0 allegado mediante radicado 20231136300.
- IPP versión CDSv22_08 Feb2022_v2.0 allegados mediante radicado 20231136300.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20231136300 se solicita Modificación de indicación, Modificación de Reacciones Adversas, Insertos e IPP, actualización para ceftarolina fosamilo polvo estéril para reconstituir a solución inyectable vial de 600 mg (Zinforo®), la nueva indicación solicitada es *“...infecciones complicadas de la piel y del tejido blando ICPTB) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC); Las indicaciones ICPTB y NAC incluyen pacientes con bacteriemia concurrente”*. Como soporte presenta análisis de subgrupo de pacientes con bacteriemia concurrente de los estudios con que se aprobó inicialmente el medicamento, la Sala encuentra adecuada la modificación de indicación solicitada y recomienda aprobar así:

Indicaciones

Ceftarolina fosamilo (Zinforo®) está indicado en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones (ver sección Advertencias y precauciones especiales de uso):

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Las indicaciones ICPTB y NAC incluyen pacientes con bacteriemia concurrente.

Se debe tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Nuevas Reacciones adversas:

Reacciones adversas.

Estudios combinados de Fase III

Cuatro estudios clínicos de Fase III (dos estudios sobre infecciones complicadas de la piel y el tejido blando [ICPTB]) y dos estudios sobre neumonía adquirida en la comunidad [NAC] incluyeron 1305 adultos tratados con ceftarolina fosamil (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas).

La incidencia de las reacciones adversas que se manifestaron durante el tratamiento de ICPTB y NAC en los estudios combinados de Fase 3 fueron similares entre el grupo de la ceftarolina y el grupo de referencia (del 45.7% frente al 46.7%, respectivamente). Las reacciones adversas más frecuentes que se presentaron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con la ceftarolina consistieron en diarrea, dolor de cabeza, náuseas y prurito, y fueron generalmente de intensidad leve o moderada.

Estudios de Fase III adicionales.

Un estudio realizado en Asia (ASIA NAC), de 381 pacientes adultos con NAC tratados con Zinforo® (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) demostró que el perfil de seguridad de Zinforo® en estos pacientes fue similar al observado en estudios combinados Fase III de ICPTB y NAC.

Se llevó a cabo un estudio (COVERS) de 506 pacientes adultos con ICPTB tratados con Zinforo® (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Las reacciones adversas ocurridas con mayor frecuencia en $\geq 3\%$ de pacientes tratados con Zinforo® fueron náuseas, dolor de cabeza y erupción cutánea (rash). El perfil de seguridad de Zinforo® fue similar al observado en estudios previos combinados Fase III, con excepción de una incidencia más elevada de erupción cutánea en pacientes asiáticos (ver más adelante), y una mayor incidencia de seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (DAGT).

La evaluación de seguridad en pacientes pediátricos está basada en la información de seguridad de 2 ensayos en los cuales 227 pacientes con edades desde los 2 meses a los 17 años con ICPTB o NAC recibieron ceftarolina fosamil. En general, el perfil de seguridad en estos 227 pacientes fue similar a aquel observado en la población adulta.

Además, la evaluación de seguridad en neonatos y lactantes (rango de edad desde el nacimiento hasta <2 meses) se basa en los datos de seguridad de 2 ensayos en el que 11 pacientes con sepsis de inicio tardío recibieron ceftarolina fosamil a 4 o 6 mg/kg como una infusión de 60 minutos cada 8 horas (q8h) y 23 pacientes con una infección bacteriana sospechada o confirmada recibieron solo una dosis única de ceftarolina fosamil a 8 mg/kg como una infusión de 60 minutos. En general, los eventos adversos informados en este estudio fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido para ceftarolina fosamil.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización con Zinforo®.

Tabla 3. Frecuencia de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) por Sistema de Clasificación de Órganos y Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) Categoría de frecuencia enumerada en orden decreciente de la gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y (SOC).

Clasificación Sistema - Órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1,000 a <1/100	Rara ≥1/10,000 a <1/1,000	Muy Rara <1/10,000	Frecuencia Desconocida (No se puede estimar con la información disponible)
Infecciones e infestaciones			Colitis asociada a <i>Clostridium difficile</i>			
Trastornos de la sangre y Sistema linfático			Trombocitopenia, Leucopenia, Anemia	Eosinofilia*		Neutropenia*, Agranulocitosis*
Trastornos del Sistema inmune			Hipersensibilidad / anafilaxis			
Trastornos del Sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareo	Encefalopatía*			
Trastornos vasculares		Flebitis				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.						Neumonía eosinofílica *

Trastornos Gastrointestinales		Diarrea, Náusea, Vómito, Dolor abdominal				
Trastornos hepatobiliares		Incremento de transaminasas				
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción, Prurito	Urticaria			
Trastornos renales y urinarios			Incremento de la creatinina sérica			
Clasificación Sistema - Órgano	Muy Común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Común $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$	Muy Rara $< 1/10,000$	Frecuencia Desconocida (No se puede estimar con la información disponible)
Trastornos generales y del sitio de administración		Reacciones en el sitio de infusión (eritema, flebitis, dolor), Pirexia				
Investigaciones	Prueba directa de Coombs Positiva		Incremento en el cociente internacional normalizado, Tiempo de protrombina prolongado			

* Reacción adversa al medicamento (ADR) identificada después de la comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas.

Erupción cutánea

Se observó erupción cutánea con frecuencia en los estudios combinados Fase III en ICPTB con la administración de Zinfo® cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y en el estudio COVERS en ICPTB con la administración cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas). Sin embargo, la frecuencia de erupción cutánea en el subgrupo de pacientes asiáticos que estaban recibiendo Zinfo® cada 8 horas (COVERS) fue muy frecuente (18.5%).

La Sala recomienda incluir en el ítem de precauciones y advertencias los siguientes textos:

1. Se han notificado, con otros antibióticos betalactámicos, reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmos coronarios alérgicos agudos que pueden resultar en infarto de miocardio, ver sección 4.8).

2. **Limitaciones de los datos clínicos**

1. No hay experiencia con ceftarolina en el tratamiento de NAC en los siguientes grupos de pacientes: los inmunocomprometidos, pacientes con sepsis grave/shock séptico, enfermedad pulmonar subyacente grave (p. ej. fibrosis quística, ver sección 5.2), aquellos con riesgo PORT Clase V, y/o NAC que requiera ventilación en el comienzo, NAC debida a *S. aureus* resistente a meticilina o pacientes que requieran cuidados intensivos. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.
2. No hay experiencia con ceftarolina en el tratamiento de IPTBc en los siguientes grupos de pacientes: los inmunocomprometidos, pacientes con sepsis grave/shock séptico, fascitis necrotizante, absceso perirrectal y pacientes con quemaduras de tercer grado y extensas. La experiencia es limitada en el tratamiento de pacientes con infecciones de pie diabético. Se recomienda precaución cuando se traten dichos pacientes.
3. Hay datos limitados de ensayos clínicos sobre el uso de ceftarolina para tratar la IPTBc causada por *S. aureus* con una CMI > 1 mg/l. Las dosis recomendadas de Zinforo mostradas en las Tablas 1 a 4 para el tratamiento de IPTBc causadas por *S. aureus* con una CMI de ceftarolina de 2 o 4 mg/l se basan en modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos y simulación (ver las secciones 4.2 y 5.1). Zinforo no se debe usar para tratar IPTBc debidas a *S. aureus*, para los cuales la CMI de ceftarolina es 4 mg/l.
4. La posología recomendada para Zinforo mostrada en la Tabla 2 para pacientes pediátricos < 2 meses de edad se basan en modelos y simulaciones farmacocinéticos y farmacodinámicos.
5. Los tiempos de perfusión de menos de 60 minutos se basan únicamente en los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

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

3.4.1.7. **NERLYNX® 40 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20200349
Radicado : 20231168390
Fecha : 27/06/2023

Interesado : PINT PHARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene maleato de neratinib 48,31 mg equivalente a neratinib 40 mg

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

NERLYNX en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o avanzado que han recibido dos o más regímenes previos basados en anti-HER2 en el entorno metastásico

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto, versión 2.0; May 2023 allegado mediante radicado 20231168390
- IPP, versión 2.0; May 2023 allegado mediante radicado 20231168390

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e IPP, versión 2.0; May 2023 allegado mediante radicado 20231168390, para el medicamento Nerlynx® 40 mg tabletas recubiertas, principio activo neratinib, en la nueva indicación: *“Nerlynx está indicado, en monoterapia, en adultos para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante a base de trastuzumab hace menos de un año”.*

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad, el interesado allega el estudio NCT00878709 (ExteNET; 3144A2-3004-WW: *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Neratinib (HKI-272) After Trastuzumab in Women with Early-Stage HER-2/neu Overexpressed/Amplified Breast Cancer*): Estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó neratinib frente a placebo en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano tras tratamiento locorregional estándar, quimioterapia y tratamiento adyuvante con trastuzumab durante 12 meses. La aleatorización se estratificó por estado de receptor hormonal (HR) determinado localmente, programa de administración de trastuzumab (administración secuencial vs. administración concurrente con quimioterapia) y estado ganglionar (0, 1-3 o 4+ ganglios positivos). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (proporción 1:1) a neratinib 240

59

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg por vía oral una vez al día o placebo equivalente durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, nuevo cáncer de mama, eventos adversos intolerables o retiro del consentimiento. Se recomendó terapia endocrina adyuvante para mujeres con enfermedad HR + de acuerdo con las pautas locales. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia tumoral ipsilateral invasiva, cáncer de mama contralateral invasivo, recurrencia invasiva local/regional, recurrencia distante o muerte por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia libre de enfermedad, incluido el carcinoma ductal in situ (DFS-DCIS), la supervivencia libre de enfermedad distante (DDFS), el tiempo hasta la recurrencia distante (TDR), la incidencia acumulada de la primera aparición de recurrencias del sistema nervioso central (SNC), la SG y la seguridad. El diseño del estudio comprendió 3 partes: Parte A, el análisis de eficacia primaria a los 2 años; Parte B, un análisis de sensibilidad de la eficacia a los 5 años y Parte C, un análisis definitivo de la SG cuando se habían producido 248 muertes en la población ITT.

Entre julio de 2009 y octubre de 2011, 2.840 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento del estudio y constituyeron la población ITT (1.420 por grupo), de los cuales 1.631 (57%) pacientes tenían enfermedad HR+ (neratinib, n = 816; placebo, n = 815). Entre los pacientes con tumores HR+, 1.334 (82%) pacientes habían iniciado el tratamiento del estudio dentro de 1 año de trastuzumab previo – población HR+ /≤ 1 año (neratinib, n = 670; placebo, n = 664) – y 297 (18%) pacientes habían iniciado el tratamiento del estudio 1 año o más después de trastuzumab previo – población HR+ /> 1 año (neratinib, n = 146; placebo, n = 151).

Los resultados de eficacia fueron: los beneficios absolutos de la iDFS a los 2 y 5 años se evaluaron tanto en la población HR+ /≤ 1 año como en la población HR+ /> 1 año. En el análisis a los 2 años, el beneficio absoluto de la iDFS fue del 4,5% (HR = 0,49; IC95%, 0,30-0,78) en la población HR+ /≤ 1 año y del 3,0% (HR = 0,43; IC 95%, 0,09-1,47) en la población HR+ /> de 1 año. En el análisis a los 5 años, el beneficio absoluto de la iDFS fue del 5,1% (HR = 0,58; IC 95%, 0,41-0,82) en la población HR+ /≤ 1 año y del 1,3% (HR = 0,74; IC 95 %, 0,29-1,84) en la población HR+ /> de 1 año. Asimismo, el beneficio absoluto de la DDFS fue del 4,7% (HR = 0,57; IC 95%, 0,39-0,83).

En el análisis de la SG con una mediana de seguimiento de 8 años (rango: 0-9,8 años), 53 (7,9%) de 670 pacientes del grupo de neratinib y 68 (10,2%) de 664 pacientes del grupo placebo de la población HR+ /≤ 1 año habían muerto; y el beneficio absoluto de la SG fue del 2,1% (HR = 0,79; IC 95%, 0,55-1,13) en la población HR+ /≤ 1 año.

Un análisis actualizado de la SG al 10 de julio de 2019 y con una mediana de seguimiento de 8 años (rango: 6,9-8,8), 127 (8,9%) de 1.420 pacientes en el grupo de neratinib y 137 (9,6%) de 1.420 pacientes en el grupo placebo habían muerto al momento del análisis. Las tasas de supervivencia global a 8 años fueron del 90,1% (IC: 95% 88,3-91,6) en el grupo de neratinib y del 90,2% (IC: 95 % 88,4-91,7) en el grupo placebo: HR = 0,95; IC: 95 % 0,75-1,21; p = 0,6914).

De los 354 (27%) pacientes en la población HR+/ \leq 1 año que habían recibido terapia neoadyuvante, 295 (83%) pacientes tenían enfermedad invasiva residual (sin respuesta patológica completa), 38 (11%) pacientes lograron una respuesta patológica completa (pCR), y 21 (6%) pacientes no tuvieron ningún resultado informado. En pacientes sin pCR (n = 295), en el análisis a los 5 años: el beneficio absoluto de la iDFS fue del 7,4% (HR = 0,60; IC: 95% 0,33-1,07); el beneficio absoluto de la DDFS fue del 7,0 % (HR = 0,61; IC: 95% 0,32-1,11); y el beneficio absoluto de la SG a 8 años fue del 9,1% (HR = 0,47; IC: 95% 0,23-0,92).

En pacientes sin evidencia de enfermedad residual invasiva (pCR) después de la terapia neoadyuvante (n = 38), en el análisis a los 5 años: el beneficio absoluto de la iDFS fue del 9,8% (HR = 0,44; IC: 95% 0,06-1,89) y el beneficio absoluto de la SG a 8 años fue del 19,6 % (HR = 0,40; IC: 95% 0,06-1,88).

También presenta análisis exploratorios de la calidad de vida relacionada con la salud sin ninguna diferencia clínicamente importante en el primer mes.

En el análisis de seguridad se incluyeron 1.319 pacientes de la población con HR+/ \leq 1 año (neratinib, n = 662; placebo, n = 657). El evento adverso más frecuente con neratinib en la población con HR+/ \leq 1 año fue diarrea (no se administró profilaxis antidiarreica obligatoria); se notificaron eventos de grado 1, 2 y 3 en el 23%, 32% y 39% de los pacientes del grupo de neratinib, respectivamente, y en el 26%, 7% y 1% de los pacientes del grupo placebo, respectivamente. En los casos de diarrea de grado 3, la mayoría de los episodios con neratinib ocurrieron en el primer mes de tratamiento, con un tiempo medio hasta el inicio de 8 días frente a 240 días en el grupo placebo. Se produjeron eventos adversos de grado 4 o superior en 8 (1%) pacientes del grupo de neratinib (neutropenia, n = 1; elevación de aminotransferasas, n = 1; anemia, n = 1; cáncer rectal, n = 1; aumento de creatinina en sangre e hipocalcemia, n = 1; aumento de creatinina en sangre, n = 1; deshidratación, n = 1; glioma, n = 1) y 2 (< 1%) pacientes del grupo de placebo (vértigo, n = 1; choque séptico, n = 1). Se produjo un evento adverso de grado 5 mortal con neratinib (leucemia mieloide aguda).

Teniendo en cuenta que en el estudio ExteNET hay mejoría en la supervivencia libre de enfermedad invasiva a los 2 y 5 años en el grupo de neratinib en comparación con placebo, pero no hay mejoría estadísticamente significativa en la SG después de 8 años de seguimiento (HR = 0,95; IC: 95% 0,75-1,21), la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional, incluyendo análisis de calidad de vida, que despeje la incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo de neratinib en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer mama HER2 positivo, tanto en el estadio de inicio temprano como en el estadio avanzado.

Adicionalmente, la Sala recomienda al interesado actualizar la información para prescribir a la luz del estado del arte en lo relacionado con los siguientes ítems: contraindicaciones, precauciones y advertencia, reacciones adversas, interacciones y efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas.

3.4.1.8. VIGAMOX® SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 19941675
Radicado : 20231043817 / 20231166109
Fecha : 23/02/2023
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución oftálmica estéril contiene: moxifloxacina clorhidrato 5,45 mg equivalente a moxifloxacina 5 mg

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

VIGAMOX* solución está indicada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. La moxifloxacina es un agente antibacteriano fluoroquinolónico de cuarta generación es activo a infecciones producidas por cepas sensibles de los siguientes microorganismos:

Bacterias gram-positivas:

Especies de corynebacterium*

Especies de microbacterium Micrococcus luteus* [incluyendo a las cepas resistentes a la eritromicina, gentamicina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus aureus [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus epidermidis [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus haemolyticus [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus hominis* [incluyendo a las cepas resistentes a la meticilina, eritromicina, gentamicina, ofloxacina, tetraciclina, y/o trimetoprim]

Staphylococcus warneri* [incluyendo a las cepas resistentes a la eritromicina]

Streptococcus mitis* [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, tetraciclina y/o trimetoprim]

Streptococcus pneumoniae [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, gentamicina, tetraciclina y/o trimetoprim]

Streptococcus viridans [incluyendo a las cepas resistentes a la penicilina, eritromicina, tetraciclina y/o trimetoprim]

Bacterias gram-negativas:

Especies de acinetobacter

Haemophilus "alconae" [incluyendo a las cepas resistentes a la ampicilina]

Haemophilus influenzae [incluyendo a las cepas resistentes a la ampicilina]

Klebsiella pneumoniae*
Moraxella catarrhalis*
Pseudomonas aeruginosa*

Otros microorganismos:
Chlamydia trachomatis

*la eficacia para este microorganismo se estudió en menos de 10 infecciones.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión V 2.1 del 24 de octubre de 2022 allegado mediante radicado 20231043817
- IPP Versión V 2.1 del 24 de octubre de 2022 allegado mediante radicado 20231043817
- Declaración sucinta versión 2.1 del 24 de octubre de 2022 allegado mediante radicado 20231043817

CONCEPTO: Revisado la información allegada los Radicados 20231043817 / 20231166109 correspondientes al producto Vigamox® solución oftálmica estéril, que contiene por cada mL MOXIFLOXACINA CLORHIDRATO 5,45 mg equivalente a MOXIFLOXACINA 5 mg, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificación de indicaciones, modificación de dosificación / grupo etario, inserto, información para prescribir y declaración sucinta, todas con Versión V 2.1 del 24 de octubre de 2022 allegadas mediante Radicado 20231043817.

Las nuevas indicaciones solicitadas son:

- El tratamiento de conjuntivitis bacterianas, blefaritis, dacriocistitis, orzuelos, adenitis tarsales y queratitis (incluidas úlceras corneales) causados por bacterias sensibles al moxifloxacino.
- La esterilización preoperatoria y postoperatoria en cirugía ocular.

VIGAMOX® está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas en pacientes adultos y pediátricos, lo que incluye neonatos, lactantes, niños y adolescentes de 0 a 18 años.

Como soporte a la modificación de indicación que abarca las indicaciones adicionales de blefaritis, orzuelo, dacriocistitis, tarsadenitis, queratitis, úlcera corneal y esterilización preoperatoria y postoperatoria, allega resumen de desarrollo clínico con cuatro estudios clínicos realizados en Japón, así:

- Estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, comparativo de no inferioridad (C-02-24) de colirio de moxifloxacino (MFLX) al 0,5% vs levofloxacino (LVFX) al 0,5%, durante 14 días,

63

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en pacientes con conjuntivitis, participaron 332 pacientes en el grupo MFLX y 133 en el grupo LVFX, con edades de 14 a 90 años, 11 pacientes tuvieron menos de 20 años. La eficacia en términos de no inferioridad para negatividad bacteriana fue de 94.2% para MFLX (IC 95% 89, 97.5) vs 97.6% LVFL (IC 95% 93.2, 99.5) cumpliendo el criterio de no inferioridad de moxifloxacino frente a levofloxacino, ya que el límite inferior de IC del 95% para la diferencia entre los grupos de tratamiento superó el -10%. La erradicación bacteriana detectada al día 4 fue MFLX 76.3% vs LVFX 72.2%, $p=0.45$, sin diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Sin embargo, al día 8 y 15 las tasas de erradicación fueron MFLX 92.5% vs LVFX 85.2% $p=0.0104$ y MFLX 95% vs LVFX 84.9% $p=0.0061$ respectivamente. Otras variables como la desaparición de síntomas clínicos y mayores tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas.

- Dos estudios abiertos de fase III realizados para evaluar la eficacia y seguridad de moxifloxacino en otras infecciones oculares bacterianas:

- Estudio abierto C-01-93 en pacientes diagnosticados de conjuntivitis, blefaritis, orzuelo, tarsadenitis o dacriocistitis fueron tratados con un régimen de 3 veces al día, durante 14 días, participaron en total 297 pacientes, 157 con conjuntivitis, 31 con blefaritis, 67 con orzuelo, 24 con tarsadenitis y 18 con dacriocistitis. En la población MPP con 240 sujetos (que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio, tenían datos de al menos una visita en terapia, cumplían los criterios de inclusión/exclusión y tenían cultivo positivo para bacterias el día 1); 7 (2.9%) pacientes tuvieron edad de 28 días a 23 meses, 31 (12.9%) con edad de 2 a 11 años, 167 (69.6%) con edad de 12 a 64 años, 35 (14.6%) con edad ≥ 65 . La eficacia clínica para blefaritis, orzuelo, tarsadenitis y dacriocistitis, extremadamente efectiva fue 57.7%, 58.3%, 47.4% y 12.5% respectivamente; eficacia efectiva 38.5%, 31.3%, 42.1% y 75% respectivamente, eficacia inefectiva 3.8%, 10.4%, 10.5% y 6.3% respectivamente, eficacia agravada 0%, 0%, 0% y 6.3% dacriocistitis.

- Estudio abierto C-02-25, en pacientes con queratitis bacteriana fueron tratados en un régimen de 3 a 8 veces al día por 14 días, con 21 pacientes con edades de 23 a 79 años. En la población MPP con 10 sujetos (pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio, tenían datos de al menos una visita en terapia, cumplían los criterios de inclusión/exclusión y tenían cultivo positivo para bacterias el día 1); 3 (30%) pacientes con inflamación corneal epitelial y 7 pacientes (70%) con úlcera corneal. Con respecto a la edad, 6 (60%) pacientes tuvieron 12 a 64 años, los restantes y 4 (40%) pacientes ≥ 65 años. La eficacia clínica para inflamación epitelial corneal extremadamente efectiva fue del 33.3% y efectiva en el 66% de los pacientes, no se presentaron casos de terapia infectiva y agravadas. Para úlcera cornea la eficacia extremadamente efectiva fue de 28.6% efectiva 57.1%, inefectiva 14.3%, sin casos agravados. De acuerdo con la bacteria causal al día 4 se erradicó en $\geq 75\%$ de los pacientes con todas las enfermedades excepto úlcera corneal. Las tasas de erradicación al final del estudio (día 15) y fueron $\geq 90\%$ para conjuntivitis (252/270), blefaritis (24/26), orzuelo (43/48) o tarsadenitis (19/19) y $\geq 80\%$ para la dacriocistitis (14/16) o la queratitis (inflamación epitelial corneal y úlcera corneal: 8/10). La tasa global de erradicación bacteriana (cualquier enfermedad) al final del estudio fue elevada (92,5%).

- Un estudio abierto de fase III (C-02-26) realizado para la profilaxis quirúrgica (esterilización preoperatoria y postoperatoria) en un régimen de dosificación de 5 veces al día antes de la cirugía de cataratas, seguido de un régimen de 3 veces al día previo a la cirugía de cataratas, seguido de una pauta de 3 veces al día después de la cirugía, durante 16 días, con 99 pacientes con edades de 29 a 84 años. Tras dos días de tratamiento preoperatorio, la tasa de erradicación bacteriana por la mañana del día de la intervención fue del 85%. De acuerdo con el germen infeccioso, las tasas de erradicación de *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium macginleyi* y *Propionibacterium acnes*, bacterias frecuentemente detectadas en las infecciones oculares, fueron del 93,9%, 88,0% y 82,4%, respectivamente. La tasa de ausencia de infección bacteriana preoperatoria y postoperatoria fue del 86% y el 98,9%, respectivamente.

Con respecto a seguridad, informa que, a fecha del 31 de mayo de 2017, 5883 pacientes han recibido MFXL, incluidos los participantes en los estudios clínicos. En el estudio C-02-24 los eventos adversos para MFXL fue de 17.8% vs LVFX 16.7%, los principales fueron dolor ocular, hiperemia, alteraciones en el gusto. EA relacionado con el tratamiento dolor ocular 0.6%, erosión corneal prurito ocular y malestar ocular 1% cada uno.

Analizada la información clínica allegada, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional para el producto de la referencia en las indicaciones propuestas con estudios controlados, discriminando los usos o indicaciones específicas diferentes a conjuntivitis bacteriana (blefaritis, dacriocistitis, orzuelos, adenitis tarsales y queratitis (incluidas úlceras corneales), así como el beneficio real de la profilaxis tanto preoperatoria como posoperatoria expresada en indicadores adicionales al de la prueba microbiológica.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. DUPIXENT® 200MG

Expediente : 20156864
Radicado : 20231162997
Fecha : 21/06/2023
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada 1.14 mL contiene 200 mg de Dupilumab equivalente a 175 mg/mL de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupixent está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

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

- Modificación de indicaciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231162997 se solicita modificación de indicación para el principio activo dupilumab en presentación solución inyectable cada 1.14 mL contiene 200 mg equivalente a 175 mg/mL de dupilumab (dupixent®).

Indicación solicitada:

Dupixent está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica: Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma: Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

El interesado solicita retirar el grupo etario de la indicación y incluirla en posología y grupo etario ya que el artículo 2 del decreto 677 del 1995 define *Indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento.*

La Sala considera pertinente la inclusión del grupo etario en la indicación dado que este forma parte integral de los criterios de los estudios clínicos al definir los grupos que se benefician del tratamiento. Por tanto, se niega la solicitud de modificación de indicaciones.

3.4.2.2. DUPIXENT® 300MG

Expediente : 20152069
Radicado : 20231163012
Fecha : 21/06/2023
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 ml contiene Dupilumab 300,0 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Dupilumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Dupilumab puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma:

Dupilumab está indicado en adultos como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

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

- Modificación de indicaciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231163012 se solicita modificación de indicación para el principio activo dupilumab en presentación solución inyectable cada 2 mL contiene 300 mg de dupilumab (dupixent®).

Indicación solicitada:

Dupixent está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica: Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma: Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

El interesado solicita retirar el grupo etario de la indicación y incluirla en posología y grupo etario ya que el artículo 2 del decreto 677 del 1995 define *Indicaciones: Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento.*

La Sala considera pertinente la inclusión del grupo etario en la indicación dado que este forma parte integral de los criterios de los estudios clínicos al definir los grupos que se benefician del tratamiento. Por tanto, se niega la solicitud de modificación de indicaciones.

3.4.2.3. KEYTRUDA® 100 MG ®

Expediente : 20085509
Radicado : 20231165877
Fecha : 23/06/2023
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

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

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.
- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
*No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida
- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

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

Cáncer de cabeza y cuello

- Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no reseccable,

de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

- Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-I1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

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

Carcinoma urotelial

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

Cáncer esofágico

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

Carcinoma de células renales

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

Cáncer colorrectal

- Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con

elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR) determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo

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

Cáncer de cérvix

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

Carcinoma Endometrial

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

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

- Modificación de indicación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 042023; allegado mediante radicado 20231165877
- IPP Versión 042023; allegado mediante radicado 20231165877

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231165877 se solicita modificación de indicación, reacciones adversas para pembrolizumab solución inyectable vial por 4 ml con 100 mg (Keytruda®) y aprobación de inserto e información para prescribir versión 042023. La nueva indicación solicitada es **“Carcinoma del tracto biliar: KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado”**.

Como soportes presenta el estudio NCT04003636 (KEYNOTE-966, A Phase 3 Randomized, Double Blind Study of Pembrolizumab Plus Gemcitabine/Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/Cisplatin as First-Line Therapy in Participants With Advanced and/or

Unresectable Biliary Tract Carcinoma) de fase 3 controlado con placebo, doble ciego en el que 1069 pacientes con cáncer de tracto biliar avanzado no elegibles para tratamiento curativo (p. ej., cirugía y/o radiación) y no han sido tratados previamente con terapia sistémica en el entorno de enfermedad avanzada fueron asignados aleatoriamente a recibir pembrolizumab 200 mg IV el día 1 cada 3 semanas más gemcitabina 1000 mg/m² IV y cisplatino 25 mg/m² IV el Día 1 y el Día 8 cada 3 semanas (N 533) o placebo (solución salina) IV el día 1 cada 3 semanas más gemcitabina 1000 mg/m² IV y cisplatino 25 mg/m² IV el día 1 y el día 8 cada 3 semanas (el cisplatino se administró durante un máximo de 8 ciclos y la gemcitabina se pudo continuar hasta la progresión o toxicidad inaceptable) (N 536). La mediana de sobrevida global (SG) fue de 12.7 meses (IC 95%: 11.5-13.6) en el grupo que recibió pembrolizumab versus 10.9 meses ((IC 95%: 9.9-11.6) en el grupo que recibió placebo (HR 0.83; IC 95%: 0.72-0.95). La tasa de SG a los 24 meses fue de 24.9% en el grupo que recibió pembrolizumab más quimioterapia en comparación con 18.1% en el grupo de placebo más quimioterapia; los análisis de subgrupos fueron consistentes con estos resultados. En el primer análisis interino (IA1), el tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia no alcanzó la significación estadística para la SLP o la TRO según la evaluación BICR según RECIST 1.1, en comparación con placebo más quimioterapia. La frecuencia de eventos adversos fue similar entre los dos grupos y en general superior en el grupo que recibió pembrolizumab. No surgieron nuevas señales de seguridad y no se presentaron diferencias importantes en las evaluaciones de calidad de vida.

La Sala encuentra que con base en evidencia de moderada certeza pembrolizumab en adición a terapia con gemcitabina y cisplatino prolonga la SG en 1.8 meses respecto a con tratamiento con gemcitabina y cisplatino, sin diferencias en las evaluaciones de la calidad de vida y recomienda aprobar la información farmacológica para incluir en las indicaciones de pembrolizumab “*Carcinoma del tracto biliar (BTC): Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado*”. Asimismo, recomienda aprobar las modificaciones en reacciones adversas, inserto e información para prescribir correspondientes. Con la siguiente información:

Composición:

Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica:

Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

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

- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa.
**No se ha demostrado que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) como terapia adyuvante a pacientes adultos con melanoma estadio IIB o IIC que han sido sometidos a resección completa aumente la sobrevida global o mejore la calidad de vida.*
- Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

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

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

- Pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

(TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de células renales (RCC)

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

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

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

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

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con gemcitabina y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC) metastásico o no resecable localmente avanzado.**

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

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

Dosis Recomendada

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

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

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

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

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

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

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

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

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

Modificaciones de la dosis

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

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

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
---------------------	-----------	--------------------------

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

Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

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

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

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

Preparación y Administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.

- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes Geriátricos

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

Insuficiencia Renal

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

Insuficiencia Hepática

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

Contraindicaciones:

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

Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas inmunomediadas

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

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.

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

Neumonitis inmunomediada

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

Colitis inmunomediada

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

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA® (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al

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

Nefritis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

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

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

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

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

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides (ver *Dosis y Administración*).

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

Otras reacciones adversas inmunomediadas

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

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

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes

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

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

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

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

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Interacciones:

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

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

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo

No existen datos sobre el uso de pembrolizumab en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab; sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación,

afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de KEYTRUDA® durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. KEYTRUDA® no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con KEYTRUDA® y al menos durante 4 meses después de la última dosis de KEYTRUDA®.

Madres Lactantes

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

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

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

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:

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

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

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

	<p align="center">KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799</p>
--	--

Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros eventos adversos

Melanoma

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

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

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

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

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

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

Eventos Adversos	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

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

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

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

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

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

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

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

89

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

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

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor severidad (Grados 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer gástrico

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

Cáncer de Cérvix

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

Cáncer Esofágico

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

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de

eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA® (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración y Advertencias y Precauciones]

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

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

Eventos Adversos	KEYTRUDA® + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				

Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

*Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

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

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

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

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

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

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

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

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

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en

comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma del tracto biliar

En pacientes con BTC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una mayor incidencia ($\geq 5\%$) en comparación con placebo más quimioterapia fueron pirexia (26% frente a 20%), erupción cutánea (17% frente a 9%), prurito (15% frente a 10%) e hipotiroidismo (9% frente a 2,6%). De estos eventos adversos, los eventos de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% frente a 0,9%), erupción cutánea (0,6% frente a 0,4%), prurito (0,0% frente a 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% frente a 0,0%).

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

No hay información sobre sobredosificación con KEYTRUDA®. No se ha determinado la dosis máxima tolerada de KEYTRUDA®. En estudios clínicos, los pacientes recibieron hasta 10 mg/Kg con un perfil de seguridad similar al observado en pacientes que recibieron 2 mg/Kg.

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

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

3.4.2.4. TAKHZYRO® 300 mg Solución para Inyección

Expediente : 20154566
Radicado : 20231164549 / 20231220707
Fecha : 22/06/2023
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición: Cada Vial por 2mL contiene lanadelumab (equivalente a 150 MG/ML) 300,00000 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Takhzyro® está indicado en la profilaxis para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 12 años.

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

- Modificación de indicación
- Modificación de Dosificación / Grupo etario
- Inserto Versión 4 allegado mediante radicado 20231220707
- IPP Versión 4 allegado mediante radicado 20231220707

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20231164549 / 20231220707, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de indicación de lanadelumab (equivalente a 150 mg/mL) 300,00000 mg en solución inyectable (Takhzyro®) para la indicación: en la profilaxis para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes mayores de 12 años. Modificación en dosificación/grupo etario mayores de 12 años.

Solicita la evaluación de inserto e IPP, allegados mediante Radicado 20231220707.

La solicitud se basa en el Estudio NCT04070326 (SHP643-301 o SPRING Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study) Fase 3 que representan 52 semanas de tratamiento y 2 a 4 semanas de seguimiento. 21 sujetos de 2 a 12 años con diagnóstico documentado de AEH (Tipo I o II). Durante 52 semanas de tratamiento, los pacientes de 2 a menos de 6 años recibieron 150 mg de lanadelumab cada 4 semanas (Q4W) y los pacientes de 6 a menos de 12 años recibieron 150 mg cada 2 semanas (Q2W), pero podían cambiar a Q4W si estaban libres de ataques durante 26 semanas.

Eficacia: Durante el estudio, se administró un régimen de dosis fija a los sujetos, con frecuencias de cada 2 o 4 semanas según su edad. En general, 16 (76.2%) sujetos estuvieron libres de ataques durante el tratamiento, con una media del 99.53% de días sin ataques. La tasa media de ataques confirmados por el investigador disminuyó significativamente de 1.84 ataques/mes a 0.08 ataques/mes al final del periodo de tratamiento. Los cambios porcentuales en la tasa de ataques fueron de -94.78% en promedio. Se observaron reducciones similares en otros periodos de eficacia, sin diferencias notables en los subgrupos analizados.

No se encontraron diferencias significativas en la tasa de ataques antes y después de cambiar la frecuencia de dosis. La tasa de ataques se redujo en un 89.35% para el primer mes, y la duración media de los ataques fue de 15.05 horas, con una severidad media de 1.99. La mayoría de los sujetos no experimentó ataques, limitando así las comparaciones entre grupos de tratamiento.

Seguridad:

Generalidades: Se evaluó la seguridad de los sujetos según el tratamiento real recibido, permitiendo que un sujeto apareciera en ambos grupos de dosis (cada 4 semanas y cada 2 semanas) sin contar dos veces el mismo evento de seguridad.

Eventos adversos: No se reportaron muertes ni eventos adversos graves (EAG). Ningún sujeto abandonó el estudio o el tratamiento debido a eventos adversos relacionados (TEAE).

TEAEs no relacionados con ataques de HAE:

- Diecisiete de 21 sujetos experimentaron 210 TEAEs: 43 en el grupo de cada 4 semanas y 167 en el de cada 2 semanas.
- El dolor en el sitio de inyección fue el TEAE más común (88 eventos).
- Se reportaron 121 TEAEs relacionados no relacionados con ataques de HAE, con la mayoría resolviéndose en menos de 1 hora.

TEAEs relacionados con ataques de HAE:

- Cinco de 21 sujetos tuvieron 23 TEAEs de ataques de HAE, todos considerados eventos de HAE.
- Un sujeto tuvo 3 TEAEs severos, pero ninguno se relacionó con lanadelumab.

Eventos de interés especial: No se reportaron eventos de interés especial (AESI) ni eventos hipercoagulables. La incidencia de hipersensibilidad y eventos de sangrado fue baja y no grave.

Reacciones en el sitio de inyección (ISR):

- Siete de 21 sujetos reportaron 123 ISR, siendo la mayoría leves. Un sujeto reportó ISR severas (20 eventos de eritema).
- La mayoría de las ISR se resolvieron en menos de 30 minutos.

Hallazgos clínicos: No se identificaron hallazgos clínicamente significativos en pruebas de laboratorio o signos vitales. Al inicio, ningún sujeto fue positivo para anticuerpos anti-fármacos (ADA), aunque durante el tratamiento, 3 sujetos fueron positivos, sin impacto en los resultados clínicos o seguridad de lanadelumab.

Limitaciones

- Pequeño número de pacientes de 2 a menos de 6 años, con el paciente más joven de 3,5 años. Esto se esperaba porque la mayoría de los pacientes presentan AEH a una edad ligeramente más avanzada, y debido a la rareza del AEH, a menudo hay un retraso significativo en el diagnóstico después del inicio de los síntomas.
- El pequeño tamaño de la muestra en general impidió las comparaciones estadísticas; Sin embargo, la totalidad de los datos sugiere una eficacia comparable.
- No todos los pacientes que calificaron para cambiar a Q4W después de estar libres de ataques con Q2W eligieron hacerlo; Por lo tanto, no se capturó una imagen completa del efecto de cambiar a dosis menos frecuentes. Además, los resultados del estudio deben interpretarse a la luz del hecho de que se trató de un estudio abierto y no controlado con placebo.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicación y dosificación / grupo etario, para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva Indicación:

TAKHZYRO® está indicado para la prevención habitual de ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) tipo I o II en pacientes mayores de 2 años.

Nueva Dosificación / Grupo etario:

Posología y método de administración

Este producto medicinal debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Posología

Adultos

La dosis inicial recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que permanecen estables libres de ataques mientras reciben tratamiento, se puede

considerar una reducción de la dosis de 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, especialmente en pacientes con bajo peso.

Adolescentes de 12 años a menores de 18 años

La dosis inicial recomendada es de 300 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que permanecen estables libres de ataques mientras reciben tratamiento, se puede considerar una reducción de la dosis de 300 mg de lanadelumab cada 4 semanas, especialmente en pacientes con bajo peso.

Niños de 6 años a menores de 12 años

La dosis inicial recomendada es de 150 mg de lanadelumab cada 2 semanas. En pacientes que permanecen estables libres de ataques mientras reciben tratamiento, se puede considerar una reducción de la dosis de 150 mg de lanadelumab cada 4 semanas.

Niños de 2 años a menores de 6 años

La dosis recomendada es de 150 mg de lanadelumab cada 4 semanas.

TAKHZYRO® no está destinado al tratamiento de los ataques agudos de AEH

Dosis omitidas

Adultos, adolescentes (de 12 años a menores de 18 años) y niños (de 6 años a menores de 12 años)

Si se omite una dosis de TAKHZYRO®, debe indicarse al paciente o al cuidador que se administre la dosis lo más pronto posible dejando por lo menos 10 días entre dosis.

Niños (de 2 años a menores de 6 años)

Si se omite una dosis de TAKHZYRO®, debe indicarse al cuidador del paciente que se administre la dosis lo más pronto posible dejando por lo menos 24 días entre dosis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad o la eficacia de TAKHZYRO® en niños menores de 2 años. No hay datos disponibles.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 4 y la información para prescribir Versión 4 allegado mediante Radicado 20231220707.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20231144100
Fecha : 31/05/2023
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición: Cada vial reconstituido (3,08mL) contiene Blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 5, de mayo de 2023 allegado mediante radicado 20231144100

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en el Radicado 20231144100 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificaciones de dosificación/grupo etario y reacciones adversas, asimismo aprobación de inserto para el producto Blincyto® 38,5 mcg/vial polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Analizada la información allegada, la Sala encuentra que el interesado propone modificar los siguientes ítems de la información farmacológica:

- En el ítem de posología lo relacionado con la premedicación en pacientes pediátricos que cambia de 10 mg/m² a 5 mg/m², sustentado en la disminución de efectos adversos sin afectar la eficacia.
- En el ítem de reacciones adversas actualiza la información de acuerdo con la experiencia clínica en pacientes pediátricos, en lo atinente al uso en pacientes con leucemia aguda con células B infantil.
- En el ítem de recomendaciones sobre el lavado de línea de infusión una modificación del texto *“Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo”* que la Sala encuentra apropiado.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva Dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precusores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. Para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continúa administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento

101

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continúa seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precusores de células B en Recaida o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u> Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Continuación (Mantenimiento)</u> Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de Precusores de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaida Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	
	Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con 5 mg/m ² de dexametasona, con una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de Blincyto en el primer ciclo, antes de una dosis escalonada (como el Día 8 del Ciclo 1) y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 3 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 3. Dosis Recomendada de Blincyto para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/día	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesean 45 kg o Más	Pacientes Que Pesean Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Convulsiones		Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesean 45 kg o Más	Pacientes Que Pesean Menos de 45 kg
Eventos Neurológicos	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Cambio de la bolsa IV

La bolsa intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

- Ver la sección 4.2.7 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica

cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (*DEHP*, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, *PVC* sin *DEHP*, o etilvinilacetato (*EVA*).
- Utilice tubos intravenosos de poliolefina, *PVC* sin *DEHP* o *EVA*.

Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. **No** reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. **No** lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.
2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de

105

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

forma directa al polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.

- **No** reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.
 - **No** agite.
 4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.
 - **No** utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 a 5 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 4 para pacientes que pesan 45 kg o más.
 - Tabla 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 4 y 5 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.
 2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
 3. Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.

- Consulte la Tabla 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.
 - Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).
 - Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado.
4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso es compatible con la bomba de infusión.
 5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.
 6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.
 7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)		270 mL		
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)		5,5 mL		
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)		270 mL			
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)		5,5 mL			
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)*	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)		270 mL			
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)		5,5 mL			
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²)*	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
			48 horas	5 mcg/m ² /día	5 mL/hora
1,4 – 1,49	1,3 mL	1			
1,3 – 1,39	1,2 mL	1			
1,2 – 1,29	1,1 mL	1			
1,1 – 1,19	1 mL	1			
1 – 1,09	0,94 mL	1			
0,9 – 0,99	0,85 mL	1			
0,8 – 0,89	0,76 mL	1			
0,7 – 0,79	0,67 mL	1			
0,6 – 0,69	0,57 mL	1			
0,5 – 0,59	0,48 mL	1			
0,4 – 0,49	0,39 mL	1			
48 horas	15 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m ²) [±]	Blinicyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
			1 – 1,09	1,9 mL	1
			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
			0,4 – 0,49	0,78 mL	1
			96 horas	15 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora
1,4 – 1,49	7,9 mL	3			
1,3 – 1,39	7,3 mL	3			
1,2 – 1,29	6,8 mL	3			
1,1 – 1,19	6,2 mL	3			
1 – 1,09	5,7 mL	3			
0,9 – 0,99	5,1 mL	2			
0,8 – 0,89	4,6 mL	2			
0,7 – 0,79	4 mL	2			
0,6 – 0,69	3,4 mL	2			
0,5 – 0,59	2,9 mL	2			
0,4 – 0,49	2,3 mL	1			

* No se ha establecido la administración de Blincyto para un ASC de menos de 0,4 m².

Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y debe tener una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, o
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- **Nota Importante:** No lave la línea de infusión de Blincyto, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las

complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.

Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Nuevas Reacciones Adversas:

Ensayos Clínicos

Pivotaes

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311).

La frecuencia se expresa en categoría *CIOMS* [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muyvrraro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematológica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁷	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁸	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ⁹	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia ¹⁰	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no específicos	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹¹	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobulinas ⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	33 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Tembor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹²	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y estado subcutáneo									
Erupción ¹³	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁴	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁵	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Bubonización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCC), versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.

³ Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.

⁴ Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.

⁵ Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.

⁶ Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.

⁷ Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.

⁸ Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.

⁹ Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.

¹⁰ Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.

¹¹ Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.

¹² Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.

¹³ El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamilo transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.

¹⁴ La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.

¹⁵ Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.

¹⁶ La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.

¹⁷ La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.

¹⁸ La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2, MT103-211).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos. Además, los tipos y las frecuencias de los eventos adversos para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva en el Estudio 6 (20120215) fueron similares a los informados en este estudio para la población general con LLA de precursores de células B pediátrica de alto riesgo en la primera recaída.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

La seguridad de Blincyto se evaluó en un estudio Fase 3 aleatorizado y con estratificación del riesgo sobre el uso de Blincyto en la leucemia linfoblástica aguda de células B infantil (Estudio 8, AALL1331) Los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de Blincyto, y no se identificaron nuevos indicadores de seguridad.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmuno ensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 5, de mayo de 2023 allegado mediante Radicado 20231144100.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. METALYSE® 10.000 U (50MG) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19932170
 Radicado : 20231163118
 Fecha : 21/06/2023
 Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Composición: Cada frasco vial contiene 50 mg de TENECTEPLASE (Equivalente a 10000 U)

113

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

METALYSE® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión V_06 Mod, allegado mediante radicado 20231163118
- IPP Versión V_06 Mod, allegado mediante radicado 20231163118
- Instructivo de Uso Versión V_06 Mod, allegado mediante radicado 20231163118

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231163118 solicita evaluación farmacológica por modificación de cambios normativos de medicamentos biológicos para tenecteplasa 50 mg (10000U) polvo liofilizado para reconstituir solución inyectable (Metalyse®). Así mismo, solicita aprobación de inserto, IPP e instructivo de uso V_06 Mod, allegado mediante Radicado 20231163118

Como soporte presenta expediente completo que incluye toda la información que dieron lugar a la aprobación de las indicaciones vigentes.

Adicionalmente, presenta reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) de Noviembre 2022, refiere un amplio uso desde su comercialización, sin que hayan surgido nuevas señales de seguridad.

El interesado solicita modificación del nombre del principio activo del medicamento, el cual pasa de “tenecteplase” a “tenecteplasa” debido a que este último corresponde a la traducción al español del mismo.

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

Composición: Cada frasco vial contiene 50 mg de Tenecteplasa (Equivalente a 10000 U)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

METALYSE® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular.

Contraindicaciones:

El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. **METALYSE®** está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3) (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”, subsección “Sangrado”).
- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, Tenecteplasa, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos.
- Demencia.

Precauciones y advertencias:

METALYSE® debe ser recetado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de **METALYSE®**. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre **METALYSE®** se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban METALYSE® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado (véase la sección “Propiedades farmacológicas”).

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, METALYSE® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI

Sangrado

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con METALYSE® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con METALYSE®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con METALYSE® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también manipulación del paciente que no sea imprescindible

Las hemorragias observadas con mayor frecuencia se produjeron en el sitio de inyección, y ocasionalmente se observó hemorragia genitorurinaria y gingival.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con METALYSE® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, más de 75 años.
- Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de METALYSE® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante

Arritmias

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión. Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia

El uso de METALYSE® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad

No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de tenecteplasa tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de METALYSE®.

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de METALYSE® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo tenecteplasa, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Población pediátrica

Metalyse no está recomendado para uso en niños (menores de 18 años) debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción entre METALYSE® y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con los productos medicinales administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados de manera concomitante con METALYSE®.

Los productos medicinales que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con METALYSE®.

Reacciones adversas:

Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto indeseable más común asociado con el uso de METALYSE®. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.
- Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones

Trastornos del sistema inmunitario

- reacción anafilactoide, que incluye
 - exantema
 - urticaria
 - broncoespasmo
 - edema laríngeo

Trastornos del sistema nervioso

- hemorragia intracraneal, por ejemplo
 - hemorragia cerebral
 - hematoma cerebral
 - accidente cerebrovascular hemorrágico
 - transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular
 - hematoma intracraneal
 - hemorragia subaracnoidea

Trastornos oculares
hemorragia ocular

Trastornos cardíacos

- arritmias de reperfusión, tales como
 - asístoles
 - arritmia idioventricular acelerada
 - arritmia
 - extrasístoles
 - fibrilación auricular
 - bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo
 - bradicardia
 - taquicardia
 - arritmia ventricular
 - fibrilación ventricular
 - taquicardia ventricular que ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con METALYSE®.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

- hemorragia pericárdica

Trastornos vasculares

- hemorragia
- embolia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- epístaxis
- hemorragia pulmonar

Trastornos gastrointestinales

- trastornos gastrointestinales, tales como
 - hemorragia gástrica
 - hemorragia de úlcera gástrica
 - hemorragia rectal
 - hematemesis
 - melena
 - hemorragia bucal
 - náuseas
 - vómitos
 - hemorragia retroperitoneal, por ejemplo, hematoma retroperitoneal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
equimosis

Trastornos renales y urinarios

- hemorragia urogenital, como
 - hematuria
 - hemorragia de las vías urinarias

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración

- hemorragia en el lugar de la inyección
- hemorragia en el sitio de la punción

Investigaciones

- descenso de la presión arterial
- aumento de la temperatura corporal

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento

- embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos afectados

Procedimientos médicos y quirúrgicos
transfusión

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

METALYSE® se debe administrar en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de tenecteplasa). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema

Categoría del peso corporal de los pacientes (kg)	Tenecteplasa (U)	Tenecteplasa (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

Para la administración de METALYSE® puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Si se usa una vía, ésta debe enjuagarse después de la inyección de METALYSE® para una correcta administración.

METALYSE® es incompatible con la solución de dextrosa.

METALYSE® no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).

Tratamiento complementario:

Se recomienda tratamiento complementario antitrombótico de conformidad con las guías internacionales vigentes para el manejo de pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.3.2.0.N10

Adicionalmente, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto a la solicitud de evaluación del plan de gestión de riesgos-PGR, este se aclarará en el acto administrativo.

3.9. UNIRS

3.9.1. PACLITAXEL (ABRAXANE®, ALZENE®, PALIT SPAL®, TAXELA®, YUTAXAN®, PACLITAXEL)

Radicado : 20231340965

Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante Radicado No. 202324002760751 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Paclitaxel, forma farmacéutica: Solución inyectable, Polvo liofilizado y concentración: 100 mg, 6 mg, 300 mg, 30 mg.

Indicaciones:

Paclitaxel está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de **carcinoma avanzado del ovario**. Como terapia de primera línea, paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino. Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer nódulo - positivo de mama, el cual es administrado secuencialmente a la quimioterapia estándar de combinación que contiene doxorubicina. paclitaxel está indicado para el tratamiento de **cáncer de mama** después del fracaso de una quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o recaída después de 6 meses de quimioterapia auxiliar. La terapia previa debiera haber incluido una antraciclina, a menos que haya sido contraindicada clínicamente. paclitaxel, en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de **cáncer de**

121

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

células no - pequeñas del pulmón en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia con radiación.

El cáncer de mama metastásico paclitaxel ligado a albúmina está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada. El cáncer de pulmón no microcítico paclitaxel ligado a albúmina está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación. **adenocarcinoma de páncreas metastásico:** paclitaxel ligado a albúmina está indicado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada se encuentra que mediante Radicado No. 20231340965 se solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos evaluación de la postulación del uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para Paclitaxel (Abraxane®, Alzene®, Palit Spal®, Taxela®, Yutaxan®, Paclitaxel) Solución inyectable, Polvo liofilizado en el uso “Cáncer de endometrio”.

El interesado allega una revisión sistemática, cuyo título es “Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD003915” (Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR.), cuyo objetivo fue evaluar los beneficios o efectos adversos de la quimioterapia citotóxica en mujeres con adenocarcinoma endometrial avanzado, recidivante o metastásico. Entre los datos referentes a resultados, se encontró que “Se identificaron catorce ensayos elegibles, que reclutaron pacientes entre 1974 y 2005, ocho de los cuales compararon "más" con "menos" quimioterapia. Los resultados de estos ocho ensayos, que incluyeron a 1519 pacientes, mostraron que el tratamiento que consistió en "más" quimioterapia se relacionó con una supervivencia global (SG) más prolongada (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,86; IC del 95%: 0,77 a 0,96; P = 0,005) y con una supervivencia libre de progresión (SSP) más prolongada (n = 1526; HR 0,82; IC del 95%: 0,74 a 0,90; P < 0,0001). Sin embargo, los efectos tóxicos agudos graves fueron más frecuentes en las mujeres asignadas al azar a los regímenes de quimioterapia más intensos. No hubo pruebas que indicaran que una quimioterapia doble en particular fuera mejor (o peor) que cualquier otra, o que una quimioterapia en monoterapia fuera mejor (o peor) que otra; Sin embargo, los datos para estas dos comparaciones fueron limitados. No hubo ensayos comparativos de quimioterapia con terapia endocrina o mejor atención médica de apoyo sola”. Los autores de la revisión sistemática concluyeron “que los regímenes de quimioterapia más intensos pueden mejorar tanto la SG como la SSP en las mujeres con cáncer de endometrio avanzado o recidivante. Sin embargo, debido a las inconsistencias entre las combinaciones de fármacos citotóxicos que se han evaluado en ensayos aleatorizados hasta la fecha, aún no se ha definido el régimen óptimo. Los ensayos futuros deben tratar

de incluir medidas de la calidad de vida (CV) y el control de los síntomas, además de los resultados de supervivencia y progresión”.

El interesado también allega un ensayo clínico NCT00063999 - NRG Oncology/GOG0209 “Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III” aleatorizado, de no inferioridad, abierto. Los criterios de inclusión fueron cánceres de endometrio en estadio III, estadio IV y recidivantes; estado de ejecución 0-2; y adecuada función renal, hepática y medular. Se permitió la radioterapia y/o la terapia hormonal previas, pero no la quimioterapia, incluida la radiosensibilización. Los pacientes fueron tratados con doxorubicina 45 mg/m² y cisplatino 50 mg/m² (día 1), seguidos de Paclitaxel 160 mg/m² (día 2) con factor estimulante de colonias de granulocitos o paclitaxel 175 mg/m² y área de carboplatino bajo la curva 6 (día 1) cada 21 días durante siete ciclos. El criterio principal de valoración fue la supervivencia global (SG; intención de tratar modificada). La supervivencia libre de progresión (SSP), la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la toxicidad fueron criterios de valoración secundarios.

Los resultados más relevantes del estudio fueron “De 2003 a 2009, se inscribieron 1.381 mujeres. Se concluyó que la no inferioridad de la combinación Paclitaxel + Carboplatino CT a la tripleta Doxorrubicina + Paclitaxel + platino (TAP) se observó para la SG (mediana, 41 % CT frente a 37% TAP meses, cociente de riesgos instantáneos [CRI], 1,002; IC 90%, 0,9 a 1,12) y la SSP (mediana, 13 TAP frente a 14 meses CT; HR, 1.032; IC del 90%, 0,93 a 1,15). Se notificó fiebre neutropénica en el 7% de los pacientes que recibieron TAP y en el 6% de los que recibieron CT. Se registró neuropatía sensitiva de grado > 2 en el 26% de los pacientes que recibieron TAP y en el 20% que recibieron CT (P = 0,40). Se notificaron más trombocitopenia de grado ≥ 3 (23 % CT frente a 12% TAP), vómitos (7 % CT frente a 4 % TAP), diarrea (6 % CT frente a 2 % TAP) y efectos tóxicos metabólicos (14 % CT frente a 8 % con TAP). La neutropenia (52% TAP frente a 80% CT). Pequeñas diferencias en la CVRS favorecieron la CT. Los autores del ensayo concluyen con estos datos que “Con una no inferioridad demostrada a la TAP, la TC es el estándar mundial de primera línea para el cáncer de endometrio avanzado.”. “Los autores concluyen que el carboplatino y Paclitaxel como adyuvantes, en radioterapia, son eficaces en el cáncer de endometrio de alto riesgo y se asocian con tasas bajas de recurrencia pélvica, lo que podría explicarse por la adición de radioterapia”.

Adicionalmente allega una guía “Directrices de la NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Versión 1.2024 Carcinoma de ovario, endometrio y útero.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la inclusión en el listado UNIRS de Paclitaxel con la siguiente indicación así:

Paclitaxel está indicado para el cáncer de endometrio de alto riesgo, avanzado, recurrente o metastásico.

Dosificación y grupo etario:

123

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosificación indicada PORTEC-3 de quimioterapia y radioterapia adyuvantes

Dos ciclos de cisplatino 50 mg/m² en la semana 1 y 4 de la radioterapia seguidos de 4 ciclos de carboplatino AUC5 y paclitaxel 175 mg/m² a intervalos de 3 semanas.

Los pacientes con cáncer de endometrio metastásico se tratan con terapia sistémica, ya sea después de una cito reducción quirúrgico como terapia primaria. El beneficio de la quimioterapia con múltiples agentes para el cáncer de endometrio avanzado, recurrente o metastásica se demostró en un meta análisis de ensayos de 2012 que compararon la administración de combinaciones de múltiples agentes (regímenes "más intensivos") con combinaciones menos intensivas y encontraron mejoría en la Supervivencia global. 2**

Los datos que respaldan el carboplatino más paclitaxel provienen del estudio GOG 209 [un ensayo aleatorizado de fase III con un diseño estadístico destinado a demostrar la no inferioridad en 1300 pacientes con Carcinoma de endometrio en estadio III, IV o recurrente sin quimioterapia que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con carboplatino más paclitaxel o esquema TAP. Cada régimen se administró cada tres semanas durante siete ciclos. Carboplatino más paclitaxel dio como resultado similar supervivencia libre de progresión (mediana, 13 versus 14 meses, índice de riesgo HR 1,0, (IC del 90 %: 0,9 a 1,2). Supervivencia Global similar (mediana, 37 versus 41 meses, HR 1,0, IC del 90 %: 0,9 a 1,1) y una reducción en la incidencia de toxicidad de grado 2 o mayor, incluyendo neuropatía sensorial (20 versus 26 por ciento), trombocitopenia (12 versus 23 por ciento), emesis (4 versus 7 por ciento), diarrea (2 versus 6 por ciento) y trastornos metabólicos. (8 frente a 14 por ciento). 3**

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con un recuento basal de neutrófilos < 1.500 células/mm³
- Durante el embarazo y la lactancia. Embarazo:
- No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en pacientes embarazadas, sin embargo, al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.
- Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sospecha que Paclitaxel puede causar graves defectos en el nacimiento cuando se administra en el embarazo.
- Los pacientes hombres y mujeres en edad fértil y/o sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con paclitaxel.
- No debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con paclitaxel.
- Lactancia: Se desconoce si el paclitaxel se excreta en la leche materna. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Debe interrumpirse la

lactancia durante el tratamiento con paclitaxel.

- **Fertilidad:** Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la crioconservación del esperma antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.
- **Pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ($< 75.000/\text{mm}^3$ en pacientes SK).**
- **Pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.**

Precauciones y advertencias:

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de agentes quimioterapéuticos. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas.

Debido a la posibilidad de extravasación, se aconseja supervisar estrechamente el lugar de la perfusión por la posible infiltración durante la administración del medicamento.

Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H2. Pre-medicación: Para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves, previamente a la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas-H2.

Paclitaxel debe administrarse previamente al cisplatino cuando se utilice en combinación.

Reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en menos del 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo acontecimientos muy raros de reacciones anafilácticas con resultado de muerte. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco. El ricinoleato de macrogoliglicerol (aceite de ricino polioxietileno), un excipiente de este medicamento, puede causar estas reacciones.

La mielosupresión (principalmente la neutropenia, es la toxicidad limitante de dosis. El número mínimo de neutrófilos se presentó en una mediana de 11 días. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos $1.500/\text{mm}^3$ ($1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar $100.000/\text{mm}^3$ ($75.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK).

125

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel.

Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorrubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con paclitaxel en esta combinación deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica (MUGA). Además, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m²) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración de tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (p.ej cada 1-2 ciclos). Para más datos ver la Ficha Técnica de Herceptin o doxorrubicina.

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es rara. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en

perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En los pacientes con alteración hepática puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave (ver sección 4.2). La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas (ver 5.2).

No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Paclitaxel ha demostrado ser teratógeno, embriotóxico y mutágeno en varios experimentos.

Por tanto, mujeres y hombres en edad reproductiva deben adoptar medidas anticonceptivas, para ellos mismos y para sus parejas, durante y hasta al menos 6 meses después del tratamiento. Pacientes varones deben ser advertidos de la conservación de su esperma antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con Paclitaxel.

Mucositis grave: los casos de mucositis en pacientes con SK, son raros. Si se producen estas reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

Trastornos oculares

Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. Se debe interrumpir el tratamiento con paclitaxel si se confirma un diagnóstico de EMC e iniciar un tratamiento adecuado.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macroglicerol.

Este medicamento contiene 49,7% de etanol que se corresponde con una cantidad de 21 g por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede afectar también a la acción de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

A menos que se indique lo contrario, la discusión que se describe a continuación se refiere a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes padeciendo tumores sólidos y tratados con paclitaxel como agente único en ensayos clínicos. Como la población SK es muy específica, al final de esta sección se presenta un capítulo especial basado en el estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se ha visto claramente influenciadas por la edad.

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la mielosupresión. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante

7 días. Se notificó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, un nadir en el recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$). Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb $< 5\text{mmol/l}$) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente neuropatía periférica fue más frecuente y grave con 175 mg/m^2 en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m^2 en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguidos de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó artralgia o mialgia y en el 13% de ellos fue grave.

Menos de un 1% de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una reacción de hipersensibilidad significativa, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Edema macular cistoide (EMC): Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al EMC durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo.

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en

ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de descamación de la piel, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a septicemia o fallo multiorgánico.

Alopecia: Se observó alopecia en el 87 % de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada del >50 % en la mayoría de los pacientes que experimenten alopecia.

Más abajo se incluye una lista de los efectos indeseables de cualquier gravedad asociados con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica e informados en 812 pacientes tratados en estudios clínicos y en los datos de seguridad (*) post-comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación, observadas en uno o varios estudios clínicos y las reacciones adversas obtenidas de la experiencia post-comercialización (las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento), se definen utilizando el siguiente convenio:

¿Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a < 1/10); poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100); raras (? 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de paclitaxel.

Infecciones e infestaciones:	<p>muy frecuentes: infección (principalmente en el tracto urinario e infecciones en el tracto respiratorio superior) con casos notificados de desenlace de muerte</p> <p>poco frecuentes: shock septicémico</p> <p>raras (*): neumonía, sepsis, peritonitis</p> <p>muy raras (*): colitis pseudomembranosa</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	<p>muy frecuentes: mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias</p> <p>raras (*): neutropenia febril</p> <p>muy raras (*): leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico</p>

Trastornos del sistema inmunológico:	<i>muy frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupción)
	<p><i>poco frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos y dolores de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión).</p> <p><i>raras (*):</i> reacciones anafilácticas</p> <p><i>muy raras (*):</i> shock anafiláctico</p> <p><i>frecuencia no conocida:</i> broncoespasmo</p>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	<p><i>muy raras (*):</i> anorexia</p> <p><i>raras:</i> deshidratación</p> <p><i>frecuencia no conocida (*):</i> síndrome de lisis tumoral</p>
Trastornos psiquiátricos	<i>muy raras (*):</i> estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso:	<p><i>muy frecuentes:</i> neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica**)</p> <p><i>raras (*):</i> neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora)</p> <p><i>muy raras (*):</i> neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza, ataxia</p>
Trastornos oculares:	<p><i>muy raras (*):</i> alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas.</p> <p><i>frecuencia no conocida (*):</i> edema macular, ftopsia, flotadores vítreos.</p>
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>muy raras (*):</i> ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo

Trastornos cardíacos:	frecuentes: bradicardia poco frecuentes: cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio raras: fallo cardiaco muy raras (*): fibrilación atrial, taquicardia supraventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	raras (*): disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis en el pulmón, embolia pulmonar, fallo respiratorio muy raras (*): tos
Trastornos gastrointestinales:	muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea raras (*): obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis muy raras (*): trombosis mesentérica, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares:	muy raras (*): necrosis hepática, encefalopatía hepática (en ambos casos se notificaron resultados fatales).
Trastornos de la piel y el	muy frecuentes: alopecia

tejido subcutáneo:	frecuentes: alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. raras (*): prurito, erupción cutánea, eritema muy raras (*): síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol). frecuencia no conocida: Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar***
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	muy frecuentes: artralgia, mialgia frecuencia no conocida: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Muy frecuentes: mucositis frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea). raras (*): astenia, pirexia, edema, malestar.
Exploraciones complementarias:	frecuentes: elevación importante de AST (SGOT)), elevación grave de fosfatasa alcalina poco frecuentes: elevación grave de bilirrubina raras*: Incremento de la creatinina sérica

** Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

*** Notificado durante la experiencia pos-comercialización de paclitaxel.

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que las pacientes que sólo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal y como se detalla más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel más cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en el tratamiento de primera línea de carcinoma de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel+doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (paclitaxel más trastuzumab: 188 pacientes) y a dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel más cisplatino: más de 360 pacientes).

Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico,

cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²).

En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicina (50 mg/m²) comparados con el régimen standard FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), eritema (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertensión (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación paclitaxel /trastuzumab frente a paclitaxel como agente único. Los acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel /trastuzumab y paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardíaca ($\geq 20\%$ de reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC. Se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en <1% en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y gravedad aumentadas de disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (New York Heart Association (NYHA) Clase I/II 10% frente a 0%; New York Heart Association (NYHA) Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente

se ha asociado con la muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico incluyendo 107 pacientes.

Hematología y alteraciones del sistema linfático:

El principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado de paclitaxel es una depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, 20 % de los pacientes experimentaron una neutropenia grave (< 500 células/mm³). Esta tasa se eleva a 39% del total durante todo el tratamiento. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. Entre todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron una neutropenia de grado 4 durante al menos 7 días.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con paclitaxel durante el estudio sobre el SK-SIDA.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución del recuento de plaquetas < 75.000 células /mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En $< 3\%$ de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (Hb < 11 g/dl), de los cuales en 10% (Hb < 8 g/dl) fue grave. En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

Alteraciones Hepato-biliares:

De la totalidad de pacientes (a > 50 % se les administraba inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la SGOT. Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace: <https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones: El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina.

Cisplatino: En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

Doxorubicina: El régimen recomendado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico es la administración de paclitaxel 24 horas después de la doxorubicina, ya que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando doxorubicina y paclitaxel se administran con un corto intervalo de tiempo.

Se han observado efectos de secuencia caracterizados por episodios más profundos de neutropenia y estomatitis con el uso de paclitaxel en combinación con doxorubicina cuando paclitaxel se administró antes de doxorubicina y con tiempos de perfusión más largos que los recomendados (paclitaxel administrado durante 24 horas; doxorubicina durante 48 horas).

Principios activos metabolizados en el hígado: El metabolismo del paclitaxel se cataliza, en parte, a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de interacciones farmacológicas FC, deberá actuarse con

136

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, deferasirox, trimetoprima, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al paclitaxel por CYP2C8 o CYP3A4.

3.9.2. TIOTEPA (MSNAPETO®, THIO SPAL-P, TEPADINA®)

Radicado : 20231340981
Fecha : 27/12/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002760681 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Tiotepa, forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y concentración: 100 mg; 15 mg.

Indicaciones:

Carcinoma de mama, pacientes con Linfoma Hodgkin refractario, carcinoma de vejiga, preparación para trasplante de médula ósea en pacientes con pobre respuesta a esquemas anteriores.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Tiotepa en: *“Pacientes con Linfoma primario del Sistema Nervioso Central (SNC) estadio primario y refractario”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado adjuntó cinco publicaciones, así como la recomendación del UNIRS solicitado en dos guías de práctica clínica:

1. **Diagnosis and Treatment Using Autologous Stem-Cell Transplantation in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review – Steffanoni S., et. al. (2023). *la HDC con regímenes que incluyen agentes altamente penetrantes en el SNC seguidos de rescate con ASCT debe considerarse la estrategia de consolidación estándar para pacientes con PCNSL aptos en respuesta o con enfermedad estable después terapia de inducción, debido a su resultado***

prometedor sin ningún efecto negativo mensurable sobre las funciones neurocognitivas y con una excelente relación riesgo-beneficio.

2. **High-Dose Chemotherapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Primary CNS Lymphoma: A Retrospective Monocentric Analysis of Long-Term Outcome, Prognostic Factors, and Toxicity – Seidel S., et. al. (2022).** *HCT-ASCT dio como resultado una tasa de SG a 5 años del 47,5 %. En pacientes con resistencia a la quimio inmunoterapia de inducción, la SG a 5 años fue del 33,6 %.*
3. **High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study – Schorb E., et.al. (2017).** *En pacientes ancianos seleccionados con PCNSL, HDT-ASCT, utilizando regímenes de acondicionamiento basados en tiotepa, es un tratamiento eficaz y seguro si se realiza en centros experimentados, tanto de primera línea como de segunda o posterior línea de tratamiento.*
4. **Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide or busulfan, cyclophosphamide, and etoposide high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for consolidation of primary central nervous system lymphoma. Hyung J., et. al. (2019).** *el grupo TBC mostró mejores resultados de supervivencia en comparación con el grupo BuCyE en términos de SG y SSP. La incidencia de eventos adversos asociados con daño de la mucosa fue mayor en el grupo de TBC; sin embargo, la duración de la hospitalización y los días hasta el injerto fueron comparables entre los dos grupos. El beneficio de supervivencia del grupo TBC puede ser mayor considerando que hay más pacientes con RC como mejor respuesta a la quimioterapia de inducción en el grupo BuCyE en comparación con el grupo TBC.*
5. **Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Ferreri A., et. al (2017).** *Es importante destacar que tanto la WBRT como la ASCT fueron factibles y efectivas como consolidación después de una inducción basada en dosis altas de metotrexato, y después de MATRix en particular. Para estos pacientes, los efectos de los tratamientos sobre las funciones cognitivas y la calidad de vida deben considerarse en el momento de tomar una decisión terapéutica.*

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la inclusión en el listado UNIRS de Tiotepa en: **“Pacientes con Linfoma primario del Sistema Nervioso Central (SNC) estadio primario y refractario”**. Se recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

Pacientes con Linfoma primario del Sistema Nervioso Central (SNC) estadio primario y refractario

Dosificación y grupo etario:

Dosificación:

Thiotepa 30 mg/m² (d4) every 21 days.

Grupo etario:

Pacientes con linfoma primario del Sistema Nervioso Central (SNC) primario y refractario

Contraindicaciones:

Tiotepa está contraindicado en:

- **Daño hepático, renal o de la médula ósea (puede usarse dosis más bajas y monitoreo frecuente si se necesita balance riesgo/beneficio).**
- **En pacientes con compromiso renal el beneficio de la terapia debe ser sopesado contra el riesgo. El producto puede ser usado en estos pacientes a bajas dosis con acompañamiento de pruebas de función renal.**
- **Está probablemente contraindicado en pacientes con compromiso hepático. El beneficio de la terapia debe ser sopesado contra el riesgo. El producto puede ser usado en estos pacientes a bajas dosis con acompañamiento de pruebas de la función hepática.**
- **Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas.**
- **Hipersensibilidad a tiotepa.**
- **Embarazo y lactancia.**

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos de leucocitos y plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y

139

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el período de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardíaca en pacientes tratados con tiotepa.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades renales y debe considerarse la vigilancia periódica de la función renal durante el tratamiento con tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. TEPADINA debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida.

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de

140

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Reacciones adversas:

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de ensayos clínicos. En esos estudios, un total de 6.588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH agudos y EICH crónicos, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

Leucoencefalopatía

Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Tabla de reacciones adversas

Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del choque tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Tratamiento relacionado con una		

141

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(incluidos quistes y pólipos)		segunda neoplasia maligna		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped	Hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito Hiperglucemia			
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión Cambios en el estado mental	Ansiedad	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	Trastornos psiquiátricos
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Aneurisma intracraneal Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Ototoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardiacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardiopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Embolia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de neumonía idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tos Neumonitis	Hipoxia	

Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Esofagitis Vómitos Diarrea Dispepsia Dolor abdominal Enteritis Colitis	Estreñimiento Perforación digestiva Íleo	Úlcera digestiva	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática Hepatomegalia Ictericia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Eritema	Trastorno de la pigmentación Psoriasis eritrodérmica	Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Mialgia Artralgia			
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica	Disuria Oliguria Insuficiencia renal Cistitis Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Azoospermia Amenorrea Hemorragia vaginal	Síntomas menopáusicos Infertilidad femenina Infertilidad masculina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Astenia Escalofríos Edema generalizado Inflamación en el punto de inyección Dolor en el punto de inyección Inflamación de	Fallo Multiorgánico Dolor		

	las mucosas			
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Aumento de la amilasa en sangre	Elevación de la creatinina en sangre Elevación de la urea en sangre Elevación de las gamma-glutamilttransferasas Aumento de la		
		fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa		

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia	Púrpura trombocitopénica
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia	

Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped	
Trastornos endocrinos	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	Cambios en el estado mental	Trastorno mental debido al estado general del paciente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición	
Trastornos cardiacos	Parada cardiaca	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Parada respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Eritema Descamación Trastorno de la pigmentación	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento	
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la vejiga	Insuficiencia renal Cistitis hemorrágica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Inflamación de las mucosas Dolor Fallo multiorgánico	
Exploraciones complementarias	Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Elevación de la creatinina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Elevación de la urea en sangre Valores anormales de electrolitos en sangre Aumento del cociente de tiempos de protrombina

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace:

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

No se recomienda el uso concomitante con Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35% y un 70%. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. TEPADINA debe administrarse una vez finalizada cualquier infusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

Interacción común a todos los citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del CIN (cociente internacional normalizado).

3.9.3. TOPOTECÁN (MSNAPETO®, THIO SPAL-P, TEPADINA®)

Radicado : 20231340994
Fecha : 27/12/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002760661 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Topotecan, forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y concentración: 4 mg.

Indicaciones:

El topotecan está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de ovario después de fracasar el tratamiento inicial o subsecuente. Para el tratamiento de cáncer cervicouterino en estadio IVB recurrente o persistente, demostrado histológicamente el cual no es sensible al tratamiento curativo con cirugía y/o radioterapia.

Cáncer de pulmón de células pequeñas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231340994 se solicita inclusión en listado de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo topotecan, polvo liofilizado para solución inyectable por 4 mg/4ml en la indicación “Cáncer de endometrio recurrente”.

Como soportes refiere: 1) publicación de serie de casos retrospectiva de 11 mujeres con cáncer de endometrio recurrente (Traina y cols 2004) que recibieron dosis entre 2,5 y 4,0 mg/m² cada 2 o 3 semanas, con 1 semana de descanso del tratamiento, concluyen que topotecan tiene actividad antitumoral y recomiendan la realización de ensayos controlados; 2) publicación de Miller 2002 que reporta estudio en el que a 28 mujeres con cáncer de endometrio recurrente se les administró topotecan 0.5 a 1.5 mg/m² IV por 5 días cada 3 semanas, hasta progresión de la enfermedad o eventos adversos que contraindiquen la continuación. Concluyen que a la dosis utilizada topotecan no parece tener mayor actividad antitumoral en pacientes con cáncer endometrial avanzado o recurrente previamente tratado con quimioterapia y 3) Inclusión de topotecan en la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión I 2024, informa que es la que se sigue en Colombia, guía que incluye topotecan como una de 16 alternativas posibles de segunda línea en cáncer de endometrio avanzado o recurrente.

Informa que la indicación no está incluida en agencias de referencia y que encontraron 14 estudios en desarrollo para evaluar la eficacia de topotecan en la indicación solicitada.

La Sala encuentra que la información disponible es limitada, con resultados heterogéneos y dado que se informa que hay en desarrollo 14 estudios clínicos, considera prudente esperar resultados de los mismos; por tanto, recomienda no incluir topotecan para el

148

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento de cáncer de endometrio avanzado o recurrente en el listado UNIRS, por lo tanto, se niega la solicitud.

3.9.4. CARBOPLATINO (Boplatex®, Oncocarb®, Carboplatino)

Radicado : 20231340950
Fecha : 27/12/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002761081 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Carboplatino, forma farmacéutica Solución inyectable, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y concentración: 450 mg - 150 mg.

Indicaciones:

El carboplatino está indicado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical. En adenocarcinoma de mama temprano con alto riesgo como tratamiento adyuvante o perioperatorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Carboplatino en: *“Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado adjuntó dos publicaciones de series de casos retrospectivas:

- **Carboplatin in Combination with Oral or Intravenous Etoposide for Extra-Pulmonary, Poorly-Differentiated Neuroendocrine Carcinomas.** Frizziero M. et. al. (2019). Estudio retrospectivo que identificó 113 *pacientes; mediana de edad: 65,8 años; varones: 64%; origen gastroenteropancreático: 54%; estadio IV: 90%; mediana de Ki-67: 70%; mediana de seguimiento: 11,5 meses. Se administraron 123 cursos de CarboEtop (oral: 45%; IV: 55%); 106 (86%) en 1.ª línea, 16 (13%) en 2.ª línea y 1 (1%) en 3.ª línea. Tasa de control de la enfermedad: 74,5% en 1.ª línea y 69,2% en 2.ª/3.ª línea, sin diferencia significativa entre Etop oral e IV en 1.ª línea (69,8 vs. 80,8%, p = 0,237). Mediana de supervivencia libre de progresión (SLP): 6,0 y 4,5 meses en 1.ª línea y 2.ª/3.ª línea, respectivamente. Supervivencia global (SG): 11,5 y 12,5 meses en 1.ª línea y 2.ª/3.ª línea, respectivamente. El esquema (Etop oral frente a IV) no afectó a la SLP de 1.ª línea (5,6 frente a 6,2 meses, p = 0,179), aunque hubo una tendencia hacia una SG más corta (8,9 frente a 12,1*

149

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

meses, $p = 0,069$). Las metástasis hepáticas se correlacionaron con peor SLP de 1.^a línea ($p = 0,015$) y SG de 1.^a línea ($p < 0,001$) en el análisis multivariable. El evento adverso de grado 3-4 más común fue la mielosupresión (49%), con una toxicidad comparable entre Etop oral e IV, excepto tromboembolia venosa (12,5 vs. 1,7%, $p = 0,04$). Sugiere carboplatino-etopósido (CarboEtop) es una opción de primera y segunda línea de tratamiento para pacientes con carcinoma neuroendocrino extrapulmonar avanzado y pobremente diferenciado. Sin embargo, no pudo proporcionar una estimación precisa de la proporción de pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2017 (si corresponde), y no se pudo realizar una comparación de los resultados del tratamiento entre los pacientes mal y bien diferenciados.

- Efficacy and Safety of Carboplatin and Etoposide Combination Chemotherapy for Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma: A Retrospective Case Series. Imai H., et. al. (2016). Estudio retrospectivo que se realizó con base en registros médicos de 2008 a 2013. Los pacientes elegibles habían sido diagnosticados patológicamente con carcinoma neuroendocrino y habían recibido una combinación de carboplatino-etopósido como quimioterapia de primera línea. Se incluyeron 19 pacientes en el estudio y la tasa de respuesta general fue del 47,4%. La mediana de supervivencia global fue de 12,7 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,0 meses. Los tiempos de supervivencia promedio fueron de 10,8 y 8,9 meses en pacientes con enterocolitis necrotizante con sitios primarios en el tracto gastrointestinal y el sistema hepatobiliar-pancreático, respectivamente. Los tiempos de supervivencia libres de progresión promedio fueron de 5,0 y 3,1 meses, respectivamente. Las principales toxicidades fueron leucopenia de grado 3 y 4 (73,7%), neutropenia (78,9%), anemia (31,6%) y trombocitopenia (26,3%).

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la inclusión en el listado UNIRS de Carboplatino en: **“Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares”**. Se recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares.

Dosificación y grupo etario propuesto:

Carboplatino AUC 4 o 5 iv día 1, Etoposido 100mg/m² iv día 1, 2 y 3. Periodicidad cada 21 día.

Grupo etario:

- Pacientes mayores de 18 años con:

- Pacientes con tumores neuroendocrinos, grado 3 bien diferenciados.
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada/metastásica con biología favorable (irresecable con carga tumoral clínicamente significativa o evidencia de progresión de la enfermedad).
- Pacientes con tumores extrapulmonares mal diferenciados: carcinoma neuroendocrino carcinoma de células grandes o pequeñas neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina.

Contraindicaciones:

Carboplatino está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), a menos que a juicio del médico y del paciente, los posibles beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Mielosupresión grave
- Tumores sangrantes
- Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.
- Durante la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Carboplatino sólo debe ser administrado por médicos experimentados en el uso de medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer. Los recuentos sanguíneos, así como las pruebas de función renal y hepática deben realizarse con regularidad y el medicamento debe suspenderse si se considera una depresión anormal de la médula ósea o una función renal o hepática anormal.

Toxicidad hematológica

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia son dosis-dependientes y dosis-limitantes. Se deben controlar los recuentos de sangre periférica frecuentemente durante el tratamiento con carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se consiga la recuperación. La media de días de nadir es de 21 días en pacientes que recibieron carboplatino como agente único y de 15 días en los pacientes que recibieron carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, los ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que el recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan vuelto a la normalidad. La terapia no debe repetirse hasta 4 semanas después del ciclo previo de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³.

La anemia es frecuente y acumulativa y muy raramente requiere una transfusión.

Se ha notificado anemia hemolítica con la presencia de anticuerpos inducidos por medicamentos serológicos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

La gravedad de la mielosupresión se incrementa en pacientes con tratamiento previo (en particular con cisplatino) y/o insuficiencia renal. Las dosis iniciales de carboplatino en estos grupos de pacientes se deben reducir adecuadamente y se deben monitorizar los efectos cuidadosamente mediante recuentos sanguíneos frecuentes entre ciclos.

Los tratamientos combinados de carboplatino con otras formas mielosupresoras de tratamiento deben ser planificados muy cuidadosamente en cuanto a dosis y periodos para minimizar los efectos aditivos.

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los concomitantes de la quimioterapia. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente están en alto riesgo de complicaciones infecciosas, incluyendo resultados fatales. Si se presenta cualquiera de estos acontecimientos, se debe interrumpir la dosificación de carboplatino y se debe considerar una modificación o interrupción de la dosis.

Se ha notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) años después del tratamiento con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Náuseas y vómitos

Carboplatino puede provocar náuseas y vómitos. Se ha observado que la medicación previa con antieméticos es eficaz reduciendo la incidencia e intensidad de estos efectos.

Síndrome hemolítico-urémico (SHU)

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es un efecto adverso potencialmente mortal. Carboplatino se debe suspender ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible al discontinuar el tratamiento y puede ser necesaria la diálisis.

Reacciones de hipersensibilidad

Como con otros medicamentos a base de platino, pueden aparecer reacciones alérgicas con mayor frecuencia durante la perfusión y es necesaria la interrupción de la perfusión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron al síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio).

Toxicidad renal

En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de acción más prolongada que en pacientes con función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino debe llevarse a cabo con especial precaución.

Toxicidad neurológica

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente frecuente y leve, limitada a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. Se deben llevar a cabo la monitorización y exámenes neurológicos a intervalos regulares.

Se han notificado alteraciones visuales, incluyendo la pérdida de visión, después del uso de carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. Parece que la visión se recupera totalmente o en gran medida en las semanas siguientes a la interrupción de estas dosis altas.

Uso geriátrico

En estudios que incluyeron tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes de edad avanzada tratados con carboplatino eran más propensos a desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo está disminuida en los pacientes de edad avanzada, se debe considerar la función renal al determinar la dosis.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibieron carboplatino en quimioterapia combinada. SLPR es una condición neurológica rara, reversible después de interrumpir el tratamiento, de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente RMI (Resonancia Magnética por Imagen).

Enfermedad hepática veno oclusiva

Se han notificado casos de enfermedad hepática veno oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron mortales. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal, que obviamente no resultan de metástasis hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia post-comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tras la administración de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, tales como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a agentes citotóxicos, deben ser monitorizados de cerca y tomar las precauciones adecuadas.

Otros

Se han notificado defectos auditivos durante el tratamiento con carboplatino. La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida de audición con retraso en la aparición en pacientes pediátricos. Se recomienda un seguimiento audiométrico en esta población.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo carboplatino, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes que recibieron carboplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Hombres y mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de carboplatino en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas:

La frecuencia de reacciones adversas notificadas se basa en una base de datos acumulada de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente único y en la experiencia post-comercialización.

La lista se presenta según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Tratamiento relacionado con tumores malignos secundarios
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Deshidratación, anorexia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, trastorno sensitivo, disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular*, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)#
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual, casos raros de pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*

	No conocida	Insuficiencia cardiaca*, síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis, reacción, extravasación y eritema en el lugar de administración, malestar general
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática anormal, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

* Mortal en <1%, acontecimientos cardiovasculares mortales en <1% incluida insuficiencia cardiaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

basado en la experiencia post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino. En pacientes con valores basales normales, se produce trombocitopenia con recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/mm³ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1.000/mm³ en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de leucocitos inferiores a 2.000/mm³ en el 14% de los pacientes. El nadir normalmente ocurre en el día 21.

La mielosupresión puede empeorar por combinación de carboplatino con otros compuestos mielosupresores o formas de tratamiento. La mielotoxicidad es más grave en pacientes tratados previamente, en particular en pacientes tratados previamente con cisplatino y en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con mal estado general también han experimentado aumento de leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos,

156

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aunque normalmente son reversibles, han dado lugar a complicaciones infecciosas y hemorrágicas en el 4% y 5% de los pacientes que recibieron carboplatino, respectivamente. Estas complicaciones han llevado a la muerte en menos del 1% de los pacientes.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina inferiores a 8 g/dl en el 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia se incrementa con el aumento de la exposición a carboplatino.

Trastornos gastrointestinales

Se producen vómitos en el 65% de los pacientes, en un tercio de los cuales es grave. Las náuseas se producen en un 15% adicional. Los pacientes tratados previamente (en particular los pacientes previamente tratados con cisplatino) parecen ser más propensos a los vómitos. Estos efectos suelen desaparecer en las 24 horas después del tratamiento y generalmente responden o se evitan con medicamentos antieméticos. El vómito es más probable cuando el carboplatino se administra en combinación con otros compuestos emetógenos.

Las otras quejas gastrointestinales correspondían a dolor en el 8% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en el 6% de los pacientes.

Trastornos del sistema nervioso

Se ha producido neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) en el 4% de los pacientes que recibían carboplatino. Parece que tienen mayor riesgo los pacientes mayores de 65 años y los pacientes tratados previamente con cisplatino, así como los que recibían tratamiento prolongado con carboplatino.

Se han producido alteraciones sensoriales clínicamente significativas (p. ej. alteraciones visuales y modificaciones del sabor) en el 1% de los pacientes.

La frecuencia global de efectos adversos neurológicos parece estar aumentada en pacientes que recibieron carboplatino en combinación. Esto también puede estar relacionado con la larga exposición acumulativa.

Trastornos del oído y del laberinto

Se encontraron defectos auditivos fuera del rango del habla con deficiencias en el intervalo de alta frecuencia (4.000-8.000 Hz) en investigaciones audiométricas de serie con una frecuencia de 15%. Se han notificado casos muy raros de hipoacusia.

Durante el tratamiento con carboplatino, a veces se produce un empeoramiento de la función auditiva en pacientes con un órgano de audición previamente dañado debido a cisplatino.

Trastornos renales y urinarios

El desarrollo de función renal anormal ha sido infrecuente cuando se administra a dosis normales, a pesar de que el carboplatino se ha administrado sin hidratación de fluido de

gran volumen y/o diuresis forzada. La elevación de la creatinina sérica ocurre en el 6% de los pacientes, la elevación del nitrógeno ureico en sangre en un 14%, y de ácido úrico en el 5% de los pacientes. Estos son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser la medida de la función renal más sensible en pacientes que reciben carboplatino. El veintisiete por ciento (27%) de los pacientes que tienen un valor de referencia de 60 ml/min o mayor, experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante el tratamiento con carboplatino.

Electrolitos

La disminución en suero de sodio, potasio, calcio y magnesio ocurre en el 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes, respectivamente. En particular, se han notificado casos de hiponatremia temprana. Las pérdidas de electrolitos son menores y en su mayoría cursan sin síntomas clínicos.

Trastornos hepatobiliares

Se observó modificación de la función hepática en pacientes con valores basales normales, incluyendo elevación de la bilirrubina total en el 5%, SGOT en el 15%, y fosfatasa alcalina en el 24% de los pacientes. Estas modificaciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se produjo elevación grave de las pruebas de función hepática.

Hubo casos de necrosis celular hepática aguda, fulminante después de la administración de dosis altas de carboplatino.

Trastornos del sistema inmunológico

Pueden ocurrir reacciones de tipo anafiláctico, a veces mortales, en los primeros minutos después de la inyección del producto: edema facial, disnea, taquicardia, presión arterial baja, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo.

Otros efectos adversos

1. Se han notificado neoplasias malignas agudas secundarias después de tratamientos citostáticos combinados que contenían carboplatino.
2. Se ha observado ocasionalmente alopecia, fiebre y escalofríos, mucositis, astenia, malestar general, así como disgeusia.
3. En casos aislados, apareció síndrome hemolítico-urémico.
4. Se han notificado casos aislados de incidentes cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, embolia), así como casos aislados de accidentes cerebrovasculares.
5. Se han notificado casos de hipertensión.

Reacciones locales

Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección (ardor, dolor, enrojecimiento, hinchazón, urticaria, necrosis relacionada con extravasación).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace:
<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la eventualidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR.

Uso concomitante contraindicado:

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada por la vacunación.

Uso concomitante no recomendado:

- Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo es mayor en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad de base. Utilizar una vacuna inactivada, cuando exista (poliomielitis).
- Fenitoína, fosfenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones resultantes de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico o riesgo de toxicidad o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína.
- Compuestos que forman complejos: Debe evitarse la administración concomitante de carboplatino y compuestos que forman complejos ya que teóricamente, los efectos antineoplásicos de carboplatino pueden disminuir. Sin embargo, en animales y clínicamente, los efectos antineoplásicos de carboplatino no estuvieron influenciados por dietiltiocarbamato.

Uso concomitante a tener en cuenta:

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
- Medicamentos nefrotóxicos y/u ototóxicos: Debe tenerse en cuenta el uso

159

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- concomitante de carboplatino con medicamentos nefrotóxicos y/u ototóxicos (p. ej. antibióticos aminoglucósidos, diuréticos del asa) debido a la nefrotoxicidad y toxicidad del oído acumulativa, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.
- **Compuestos mielosupresores:** La mielosupresión se ve agravada por la terapia de combinación de carboplatino con otros compuestos que son mielosupresores.

3.9.5. CARBOPLATINO (BOPLATEX®, ONCOCARB®, CARBOPLATINO)

Radicado : 20231340974
Fecha : 27/12/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002760691 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Carboplatino, forma farmacéutica Solución inyectable, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y concentración: 450 mg - 150 mg.

Indicaciones:

El carboplatino está indicado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical. En adenocarcinoma de mama temprano con alto riesgo como tratamiento adyuvante o perioperatorio.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20231340974 correspondiente a CARBOPLATINO (BOPLATEX®, ONCOCARB®, CARBOPLATINO), forma farmacéutica Solución inyectable, Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y concentración: 450 mg - 150 mg; La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia nombra la indicación tratamiento de “Timomas y carcinomas tímicos” con el fin de obtener aprobación como Uso No Incluido en el Registro Sanitario – UNIRS.

Como soporte clínico, allega:

Revisión sistemática: Componentes clave de la quimioterapia para las neoplasias malignas del timo: una revisión sistemática y un análisis agrupado de la quimioterapia basada en antraciclina, carboplatino o cisplatino (Okuma y Col, 2015). En este estudio se analizaron ensayos clínicos y datos retrospectivos relacionados con la quimioterapia basada en platino. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta a diferentes tipos de quimioterapia. En el caso del timoma avanzado, se comparó la eficacia del platino asociado a la quimioterapia basada en antraciclinas frente al platino con quimioterapia no basada en antraciclinas. Para el carcinoma tímico avanzado, se evaluó la quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con tratamientos no basados en antraciclinas,

160

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

además de la quimioterapia basada en carboplatino frente a la basada en cisplatino. Los resultados mostraron que, para timoma avanzado, la tasa de respuesta fue del 69,4% (IC 95%: 63,1-75,0%) para el tratamiento con platino y quimioterapia basada en antraciclinas, comparado con un 37,8% (IC 95%: 28,1-48,6%; $p < 0,0001$) para el platino con quimioterapia no basada en antraciclinas. En el carcinoma tímico avanzado, las tasas de respuesta entre la quimioterapia basada en antraciclinas y la no basada en antraciclinas fueron similares (41,8% frente a 40,9%; $p = 0,91$). Sin embargo, al comparar el tratamiento basado en cisplatino con el basado en carboplatino, se observó una diferencia significativa en la tasa de respuesta para carcinoma tímico avanzado (53,6% frente a 32,8%; $p = 0,0029$) en un análisis de 206 pacientes incluidos en 10 estudios.

Estudio multicéntrico de fase II de carboplatino y paclitaxel para el carcinoma tímico avanzado (Hirai y Col, 2014): En el estudio WJOG4207L, de un solo brazo, se evaluaron carboplatino y paclitaxel (CbP) en pacientes con carcinoma tímico avanzado que no habían recibido quimioterapia previa. El tratamiento consistió en administrar carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas, durante un máximo de seis ciclos. Se reclutaron 40 pacientes de 21 centros, desde mayo de 2008 hasta noviembre de 2010. De los 39 pacientes evaluables para el análisis, 36 fueron diagnosticados patológicamente a través de revisión independiente, y el 97% de los pacientes completó el tratamiento programado. Hubo 1 de cada 13 respuestas completas/parciales, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 36% (IC 95%: 21%-53%; $p = 0,031$). La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7,5 meses (rango intercuartílico: 6,2-12,3 meses), mientras que la supervivencia global (SG) no alcanzó un valor mediano. El principal evento adverso observado fue la neutropenia de grado 3-4, que se presentó en el 87% de los pacientes (34 de 39). No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

Estudio de eficacia y seguridad de la combinación de paclitaxel y platino en el carcinoma tímico avanzado (Ping-Xu y Col, 2016): En este estudio prospectivo, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de paclitaxel con cisplatino o carboplatino en el tratamiento del carcinoma tímico avanzado. Se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico patológico o citológico confirmado de carcinoma tímico avanzado. No se observó ninguna respuesta completa (RC), mientras que 11 pacientes mostraron una respuesta parcial (RP), 16 no tuvieron cambios (NC) y 10 presentaron enfermedad progresiva. Esto resultó en una tasa de respuesta global del 29,7% y una tasa de control de la enfermedad (RC + RP + NC) del 72,9%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6 meses y la supervivencia global (SG) fue de 43 meses. Los eventos adversos más destacados fueron la neutropenia de grado I/II en el 56,7% y de grado III/IV en el 35,1% de los pacientes, junto con trombocitopenia de grado I/II en el 10,8%. Además, se registraron náuseas y vómitos de grado I/II en el 51,2% y de grado III/IV en el 13,5% de los pacientes. La disfunción hepática de grado I/II se presentó en el 18,9% de los casos, y en dos pacientes con disfunción hepática de grado III, la condición mejoró tras el tratamiento con hepatoprotectores. La combinación terapéutica demostró ser eficaz y bien tolerada en estos pacientes.

Estudio de fase II de carboplatino y paclitaxel en timoma avanzado y carcinoma tímico (Lemma y Col, 2011), diseño prospectivo, evaluó el impacto de carboplatino y paclitaxel en

pacientes con timoma avanzado no tratado previamente e irresecable (n=21) y carcinoma tímico (n=23). Los pacientes recibieron carboplatino (área bajo la curva, 6) más paclitaxel (225 mg/m²) cada 3 semanas durante un máximo de seis ciclos. Se incluyeron 46 pacientes, de los cuales 13 presentaron toxicidad de grado 4 o superior, siendo la neutropenia la principal. Utilizando los criterios RECIST 1.0, se observaron tres respuestas completas y seis respuestas parciales en la cohorte de timoma, con una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 42,9% (IC del 90%, 24,5% a 62,8%); 10 pacientes tuvieron enfermedad estable. Para los pacientes con carcinoma tímico, se observaron cinco respuestas parciales (ORR, 21,7%; IC del 90%, 9,0% a 40,4%); 12 pacientes presentaron enfermedad estable. La supervivencia sin progresión (SLP) fue de 16,7 meses (IC del 95%: 7,2 a 19,8) en timoma y 5,0 meses (IC del 95%: 3,0 a 8,3) en carcinoma tímico. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 20,0 meses (IC 95%, 5,0 a 43,6 meses) para carcinoma tímico, no alcanzándose para timoma. La supresión de médula ósea fue la principal toxicidad, con neutropenia de grado 4 en el 24,4% de los pacientes. Se observó neuropatía sensorial de grado 3 en el 13,3% de los pacientes. Los autores concluyen que la combinación de carboplatino y paclitaxel tiene actividad clínica moderada en neoplasias tímicas, pero inferior a la observada con antraciclinas. La sobrevida en carcinoma tímico es peor que en timoma. Adjunta Guía “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)”, que incluye el uso de carboplatino/paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma tímico avanzado e inoperable, dado que presenta una de las tasas de respuesta más altas en ensayos clínicos (tasa de respuesta global, 22%-36%). Para el tratamiento de pacientes con timoma avanzado, el panel de la NCCN sugiere que el régimen preferido es cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida (CAP), ya que parece ofrecer los mejores resultados. Sin embargo, los regímenes sin antraciclinas (por ejemplo, cisplatino/etopósido [con o sin ifosfamida], carboplatino/paclitaxel) se consideran opciones útiles para aquellos pacientes que no toleran el régimen de primera línea.

Los estudios clínicos analizados presentan resultados heterogéneos con respecto a la eficacia de la terapia con carboplatino en el tratamiento del carcinoma tímico avanzado y del timoma avanzado. En algunos estudios, el uso de carboplatino parece mostrar un beneficio en términos de respuesta, especialmente en carcinomas tímicos avanzados e incluso en ciertos casos de timoma avanzado.

Analizada la información allegada por el interesado, la Sala recomienda incluir a carboplatino en el listado UNIRS en la indicación: Timomas y carcinomas tímicos. Se recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

Timomas y carcinomas tímicos

Dosificación y grupo etario:

Carboplatino en un área bajo la curva de (AUC) 6 IV durante 30 minutos el día 1, los tratamientos se repiten cada 21 días durante dos ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad.

Grupo etario:

Pacientes adultos con timomas o carcinomas tímicos.

Contraindicaciones

Carboplatino está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), a menos que a juicio del médico y del paciente, los posibles beneficios del tratamiento superen los riesgos.
 - Mielosupresión grave
 - Tumores sangrantes
 - Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.
 - Durante la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Carboplatino sólo debe ser administrado por médicos experimentados en el uso de medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer. Los recuentos sanguíneos, así como las pruebas de función renal y hepática deben realizarse con regularidad y el medicamento debe suspenderse si se considera una depresión anormal de la médula ósea o una función renal o hepática anormal.

Toxicidad hematológica

La leucopenia, neutropenia y trombocitopenia son dosis-dependientes y dosis-limitantes. Se deben controlar los recuentos de sangre periférica frecuentemente durante el tratamiento con carboplatino y, en caso de toxicidad, hasta que se consiga la recuperación. La media de días de nadir es de 21 días en pacientes que recibieron carboplatino como agente único y de 15 días en los pacientes que recibieron carboplatino en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. En general, los ciclos intermitentes únicos de carboplatino no deben repetirse hasta que el recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan vuelto a la normalidad. La terapia no debe repetirse hasta 4 semanas después del ciclo previo de carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea, al menos, de 2.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de al menos 100.000 células/mm³.

La anemia es frecuente y acumulativa y muy raramente requiere una transfusión.

Se ha notificado anemia hemolítica con la presencia de anticuerpos inducidos por medicamentos serológicos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento

puede ser mortal.

La gravedad de la mielosupresión se incrementa en pacientes con tratamiento previo (en particular con cisplatino) y/o insuficiencia renal. Las dosis iniciales de carboplatino en estos grupos de pacientes se deben reducir adecuadamente (ver sección 4.2) y se deben monitorizar los efectos cuidadosamente mediante recuentos sanguíneos frecuentes entre ciclos.

Los tratamientos combinados de carboplatino con otras formas mielosupresoras de tratamiento deben ser planificados muy cuidadosamente en cuanto a dosis y periodos para minimizar los efectos aditivos. Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los concomitantes de la quimioterapia. Los pacientes con mielosupresión grave y persistente están en alto riesgo de complicaciones infecciosas, incluyendo resultados fatales (ver sección 4.8). Si se presenta cualquiera de estos acontecimientos, se debe interrumpir la dosificación de carboplatino y se debe considerar una modificación o interrupción de la dosis.

Se ha notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/ leucemia mieloide aguda (LMA) años después del tratamiento con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Náuseas y vómitos

Carboplatino puede provocar náuseas y vómitos. Se ha observado que la medicación previa con antieméticos es eficaz reduciendo la incidencia e intensidad de estos efectos.

Síndrome hemolítico-urémico (SHU)

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es un efecto adverso potencialmente mortal. Carboplatino se debe suspender ante los primeros síntomas de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la rápida caída de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de la bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o LDH. La insuficiencia renal puede no ser reversible al discontinuar el tratamiento y puede ser necesaria la diálisis.

Reacciones de hipersensibilidad

Como con otros medicamentos a base de platino, pueden aparecer reacciones alérgicas con mayor frecuencia durante la perfusión y es necesaria la interrupción de la perfusión y un tratamiento sintomático adecuado. Se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron al síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio).

Toxicidad renal

En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de acción más prolongada que en pacientes con

función renal normal. En este grupo de riesgo, el tratamiento con carboplatino debe llevarse a cabo con especial precaución.

Toxicidad neurológica

Aunque la toxicidad neurológica periférica es generalmente frecuente y leve, limitada a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes previamente tratados con cisplatino. Se deben llevar a cabo la monitorización y exámenes neurológicos a intervalos regulares.

Se han notificado alteraciones visuales, incluyendo la pérdida de visión, después del uso de carboplatino a dosis superiores a las recomendadas en pacientes con insuficiencia renal. Parece que la visión se recupera totalmente o en gran medida en las semanas siguientes a la interrupción de estas dosis altas.

Uso geriátrico

En estudios que incluyeron tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfamida, los pacientes de edad avanzada tratados con carboplatino eran más propensos a desarrollar trombocitopenia grave que los pacientes más jóvenes. Debido a que la función renal a menudo está disminuida en los pacientes de edad avanzada, se debe considerar la función renal al determinar la dosis.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han notificado casos de Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) en pacientes que recibieron carboplatino en quimioterapia combinada. SLPR es una condición neurológica rara, reversible después de interrumpir el tratamiento, de rápida evolución, que puede incluir convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. El diagnóstico de SLPR se basa en la confirmación por imágenes del cerebro, preferiblemente RMI (Resonancia Magnética por Imagen).

Enfermedad hepática veno oclusiva

Se han notificado casos de enfermedad hepática veno oclusiva (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de los cuales fueron mortales. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de función hepática anormal o hipertensión portal, que obviamente no resultan de metástasis hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia post-comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tras la administración de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Los pacientes con alto riesgo de SLT, tales como pacientes con alta tasa de proliferación, alta carga tumoral y alta sensibilidad a agentes citotóxicos, deben ser monitorizados de cerca y tomar las precauciones adecuadas.

Otros

Se han notificado defectos auditivos durante el tratamiento con carboplatino. La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida

de audición con retraso en la aparición en pacientes pediátricos. Se recomienda un seguimiento audiométrico en esta población.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos incluyendo carboplatino, puede dar lugar a infecciones graves o mortales. Debe evitarse la vacunación con una vacuna viva en pacientes que recibieron carboplatino. Las vacunas muertas o inactivadas se pueden administrar; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

Hombres y mujeres deberán utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de carboplatino en pacientes pediátricos.

Reacciones adversas:

La frecuencia de reacciones adversas notificadas se basa en una base de datos acumulada de 1.893 pacientes que recibieron carboplatino como agente único y en la experiencia post- comercialización.

La lista se presenta según la clasificación de órganos del sistema MedDRA, y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	No conocida	Tratamiento relacionado con tumores malignos secundarios
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilida reacción de tipo d, anafilactoide
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocida	Deshidratación, anorexia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica, parestesia, disminución de los reflejos osteotendinosos, trastorno sensitivo, disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular*, Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)#
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual, casos raros de pérdida de visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*
	No conocida	Insuficiencia cardíaca*, síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el de lugar administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis, reacción, extravasación y eritema en el lugar de administración, malestar general
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática anormal, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico

en sangre

* Mortal en <1%, acontecimientos cardiovasculares mortales en <1% incluida insuficiencia cardíaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

basado en la experiencia post-comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La mielosupresión es la toxicidad limitante de la dosis de carboplatino. En pacientes con valores basales normales, se produce trombocitopenia con recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/mm³ en el 25% de los pacientes, neutropenia con recuentos de granulocitos inferiores a 1.000/mm³ en el 18% de los pacientes y leucopenia con recuentos de leucocitos inferiores a 2.000/mm³ en el 14% de los pacientes. El nadir normalmente ocurre en el día 21. La mielosupresión puede empeorar por combinación de carboplatino con otros compuestos mielosupresores o formas de tratamiento. La mielotoxicidad es más grave en pacientes tratados previamente, en particular en pacientes tratados previamente con cisplatino y en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con mal estado general también han experimentado aumento de leucopenia y trombocitopenia. Estos efectos, aunque normalmente son reversibles, han dado lugar a complicaciones infecciosas y hemorrágicas en el 4% y 5% de los pacientes que recibieron carboplatino, respectivamente. Estas complicaciones han llevado a la muerte en menos del 1% de los pacientes.

Se ha observado anemia con valores de hemoglobina inferiores a 8 g/dl en el 15% de los pacientes con valores basales normales. La incidencia de anemia se incrementa con el aumento de la exposición a carboplatino.

Trastornos gastrointestinales

Se producen vómitos en el 65% de los pacientes, en un tercio de los cuales es grave. Las náuseas se producen en un 15% adicional. Los pacientes tratados previamente (en particular los pacientes previamente tratados con cisplatino) parecen ser más propensos a los vómitos. Estos efectos suelen desaparecer en las 24 horas después del tratamiento y generalmente responden o se evitan con medicamentos antieméticos. El vómito es más probable cuando el carboplatino se administra en combinación con otros compuestos emetógenos.

Las otras quejas gastrointestinales correspondían a dolor en el 8% de los pacientes, diarrea y estreñimiento en el 6% de los pacientes.

Trastornos del sistema nervioso

Se ha producido neuropatía periférica (principalmente parestesias y disminución de los reflejos osteotendinosos) en el 4% de los pacientes que recibían carboplatino. Parece que tienen mayor riesgo los pacientes mayores de 65 años y los pacientes tratados previamente con cisplatino, así como los que recibían tratamiento prolongado con carboplatino.

Se han producido alteraciones sensoriales clínicamente significativas (p. ej. alteraciones visuales y modificaciones del sabor) en el 1% de los pacientes.

168

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La frecuencia global de efectos adversos neurológicos parece estar aumentada en pacientes que recibieron carboplatino en combinación. Esto también puede estar relacionado con la larga exposición acumulativa.

Trastornos del oído y del laberinto

Se encontraron defectos auditivos fuera del rango del habla con deficiencias en el intervalo de alta frecuencia (4.000-8.000 Hz) en investigaciones audiométricas de serie con una frecuencia de 15%. Se han notificado casos muy raros de hipoacusia.

Durante el tratamiento con carboplatino, a veces se produce un empeoramiento de la función auditiva en pacientes con un órgano de audición previamente dañado debido a cisplatino.

Trastornos renales y urinarios

El desarrollo de función renal anormal ha sido infrecuente cuando se administra a dosis normales, a pesar de que el carboplatino se ha administrado sin hidratación de fluido de gran volumen y/o diuresis forzada. La elevación de la creatinina sérica ocurre en el 6% de los pacientes, la elevación del nitrógeno ureico en sangre en un 14%, y de ácido úrico en el 5% de los pacientes. Estos son generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser la medida de la función renal más sensible en pacientes que reciben carboplatino. El veintisiete por ciento (27%) de los pacientes que tienen un valor de referencia de 60 ml/min o mayor, experimentan una reducción del aclaramiento de creatinina durante el tratamiento con carboplatino.

Electrolitos

La disminución en suero de sodio, potasio, calcio y magnesio ocurre en el 29%, 20%, 22% y 29% de los pacientes, respectivamente. En particular, se han notificado casos de hiponatremia temprana. Las pérdidas de electrolitos son menores y en su mayoría cursan sin síntomas clínicos.

Trastornos hepatobiliares

Se observó modificación de la función hepática en pacientes con valores basales normales, incluyendo elevación de la bilirrubina total en el 5%, SGOT en el 15%, y fosfatasa alcalina en el 24% de los pacientes. Estas modificaciones fueron generalmente leves y reversibles en aproximadamente la mitad de los pacientes. En una serie limitada de pacientes que recibieron dosis muy altas de carboplatino y trasplante autólogo de médula ósea, se produjo elevación grave de las pruebas de función hepática.

Hubo casos de necrosis celular hepática aguda, fulminante después de la administración de dosis altas de carboplatino.

Trastornos del sistema inmunológico

Pueden ocurrir reacciones de tipo anafiláctico, a veces mortales, en los primeros minutos después de la inyección del producto: edema facial, disnea, taquicardia, presión arterial baja, urticaria, shock anafiláctico, broncoespasmo.

Otros efectos adversos

1. Se han notificado neoplasias malignas agudas secundarias después de tratamientos citostáticos combinados que contenían carboplatino.
2. Se ha observado ocasionalmente alopecia, fiebre y escalofríos, mucositis, astenia, malestar general, así como disgeusia.
3. En casos aislados, apareció síndrome hemolítico-urémico.
4. Se han notificado casos aislados de incidentes cardiovasculares (insuficiencia cardiaca, embolia), así como casos aislados de accidentes cerebrovasculares.
5. Se han notificado casos de hipertensión.

Reacciones locales

Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección (ardor, dolor, enrojecimiento, hinchazón, urticaria, necrosis relacionada con extravasación).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace:

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la eventualidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, requieren, si se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR.

Uso concomitante contraindicado:

- **Vacuna contra la fiebre amarilla:** riesgo de enfermedad mortal generalizada por la vacunación.

Uso concomitante no recomendado:

- **Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla):** riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo es mayor en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad de base. Utilizar una vacuna inactivada, cuando

170

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

exista (poliomielitis).

- **Fenitoína, fosfenitoína: Riesgo de exacerbación de las convulsiones resultantes de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico o riesgo de toxicidad o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína.**
- **Compuestos que forman complejos: Debe evitarse la administración concomitante de carboplatino y compuestos que forman complejos ya que teóricamente, los efectos antineoplásicos de carboplatino pueden disminuir. Sin embargo, en animales y clínicamente, los efectos antineoplásicos de carboplatino no estuvieron influenciados por dietiltiocarbamato.**

Uso concomitante a tener en cuenta:

- **Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.**
- **Medicamentos nefrotóxicos y/u ototóxicos: Debe tenerse en cuenta el uso concomitante de carboplatino con medicamentos nefrotóxicos y/u ototóxicos (p. ej. antibióticos aminoglucósidos, diuréticos del asa) debido a la nefrotoxicidad y toxicidad del oído acumulativa, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.**
- **Compuestos mielosupresores: La mielosupresión se ve agravada por la terapia de combinación de carboplatino con otros compuestos que son mielosupresores.**

3.9.6. PACLITAXEL

Radicado : 20231341003

Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002760671 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Paclitaxel, forma farmacéutica Polvo liofilizado, solución inyectable, soluciones y concentración: 100mg, 6mg, 300mg, 30mg.

Indicaciones:

Paclitaxel está indicado como terapia de primera línea y subsecuente para el tratamiento de **carcinoma avanzado del ovario**. Como terapia de primera línea, paclitaxel está indicado en combinación con cisplatino. Paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer nódulo - positivo de mama, el cual es administrado secuencialmente a la quimioterapia estándar de combinación que contiene doxorubicina. paclitaxel está indicado para el tratamiento de **cáncer de mama** después del fracaso de una quimioterapia combinada para la enfermedad

171

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

metastásica o recaída después de 6 meses de quimioterapia auxiliar. La terapia previa debiera haber incluido una antraciclina, a menos que haya sido contraindicada clínicamente. paclitaxel, en combinación con cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de **cáncer de células no - pequeñas del pulmón** en pacientes que no son candidatos para cirugía potencialmente curativa y/o terapia con radiación acta no. 24 de 2014 numeral 3.8.3. El cáncer de mama metastásico paclitaxel ligado a albúmina está indicado para tratar el cáncer de mama en caso de fracasar la quimioterapia combinada para la enfermedad metastásica o la recidiva dentro de los 6 meses de quimioterapia adyuvante. El tratamiento previo debe haber incluido una antraciclina, a menos que ésta esté clínicamente contraindicada. El cáncer de pulmón no microcítico paclitaxel ligado a albúmina está indicado como alternativo en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico en combinación con carboplatino en pacientes que no son candidatos para cirugía curativa o terapia de radiación. **adenocarcinoma de páncreas metastásico**: paclitaxel ligado a albúmina está indicado para el tratamiento de adenocarcinoma de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231341003 se solicita evaluación de indicación de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo paclitaxel Polvo liofilizado, solución inyectable, soluciones y concentración: 100 mg, 6 mg, 300 mg, 30 mg. en la indicación “Neoplasia tímica”.

Como soporte clínico, allega:

Revisión sistemática: Componentes clave de la quimioterapia para las neoplasias malignas del timo: una revisión sistemática y un análisis agrupado de la quimioterapia basada en antraciclina, carboplatino o cisplatino (Okuma y Col, 2015). En este estudio se analizaron ensayos clínicos y datos retrospectivos relacionados con la quimioterapia basada en platino. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta a diferentes tipos de quimioterapia. En el caso del timoma avanzado, se comparó la eficacia del platino asociado a la quimioterapia basada en antraciclinas frente al platino con quimioterapia no basada en antraciclinas. Para el carcinoma tímico avanzado, se evaluó la quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con tratamientos no basados en antraciclinas, además de la quimioterapia basada en carboplatino frente a la basada en cisplatino. Los resultados mostraron que, para timoma avanzado, la tasa de respuesta fue del 69,4% (IC 95%: 63,1-75,0%) para el tratamiento con platino y quimioterapia basada en antraciclinas, comparado con un 37,8% (IC 95%: 28,1-48,6%; $p < 0,0001$) para el platino con quimioterapia no basada en antraciclinas. En el carcinoma tímico avanzado, las tasas de respuesta entre la quimioterapia basada en antraciclinas y la no basada en antraciclinas fueron similares (41,8% frente a 40,9%; $p = 0,91$). Sin embargo, al comparar el tratamiento basado en cisplatino con el basado en carboplatino, se observó una diferencia significativa en la tasa de respuesta para carcinoma tímico avanzado (53,6% frente a 32,8%; $p = 0,0029$) en un análisis de 206 pacientes incluidos en 10 estudios.

Estudio multicéntrico de fase II de carboplatino y paclitaxel para el carcinoma tímico avanzado (Hirai y Col, 2014): En el estudio WJOG4207L, de un solo brazo, se evaluaron

carboplatino y paclitaxel (CbP) en pacientes con carcinoma tímico avanzado que no habían recibido quimioterapia previa. El tratamiento consistió en administrar carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas, durante un máximo de seis ciclos. Se reclutaron 40 pacientes de 21 centros, desde mayo de 2008 hasta noviembre de 2010. De los 39 pacientes evaluables para el análisis, 36 fueron diagnosticados patológicamente a través de revisión independiente, y el 97% de los pacientes completó el tratamiento programado. Hubo 1 de cada 13 respuestas completas/parciales, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 36% (IC 95%: 21%-53%; $p = 0,031$). La mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 7,5 meses (rango intercuartílico: 6,2-12,3 meses), mientras que la supervivencia global (SG) no alcanzó un valor mediano. El principal evento adverso observado fue la neutropenia de grado 3-4, que se presentó en el 87% de los pacientes (34 de 39). No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento.

Estudio de eficacia y seguridad de la combinación de paclitaxel y platino en el carcinoma tímico avanzado (Ping-Xu y Col, 2016): En este estudio prospectivo, se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de paclitaxel con cisplatino o carboplatino en el tratamiento del carcinoma tímico avanzado. Se incluyeron 37 pacientes con diagnóstico patológico o citológico confirmado de carcinoma tímico avanzado. No se observó ninguna respuesta completa (RC), mientras que 11 pacientes mostraron una respuesta parcial (RP), 16 no tuvieron cambios (NC) y 10 presentaron enfermedad progresiva. Esto resultó en una tasa de respuesta global del 29,7% y una tasa de control de la enfermedad (RC + RP + NC) del 72,9%. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6 meses y la supervivencia global (SG) fue de 43 meses. Los eventos adversos más destacados fueron la neutropenia de grado I/II en el 56,7% y de grado III/IV en el 35,1% de los pacientes, junto con trombocitopenia de grado I/II en el 10,8%. Además, se registraron náuseas y vómitos de grado I/II en el 51,2% y de grado III/IV en el 13,5% de los pacientes. La disfunción hepática de grado I/II se presentó en el 18,9% de los casos, y en dos pacientes con disfunción hepática de grado III, la condición mejoró tras el tratamiento con hepatoprotectores. La combinación terapéutica demostró ser eficaz y bien tolerada en estos pacientes.

Estudio de fase II de carboplatino y paclitaxel en timoma avanzado y carcinoma tímico (Lemma y Col, 2011), diseño prospectivo, evaluó el impacto de carboplatino y paclitaxel en pacientes con timoma avanzado no tratado previamente e irreseccable ($n=21$) y carcinoma tímico ($n=23$). Los pacientes recibieron carboplatino (área bajo la curva, 6) más paclitaxel (225 mg/m^2) cada 3 semanas durante un máximo de seis ciclos. Se incluyeron 46 pacientes, de los cuales 13 presentaron toxicidad de grado 4 o superior, siendo la neutropenia la principal. Utilizando los criterios RECIST 1.0, se observaron tres respuestas completas y seis respuestas parciales en la cohorte de timoma, con una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 42,9% (IC del 90%, 24,5% a 62,8%); 10 pacientes tuvieron enfermedad estable. Para los pacientes con carcinoma tímico, se observaron cinco respuestas parciales (ORR, 21,7%; IC del 90%, 9,0% a 40,4%); 12 pacientes presentaron enfermedad estable. La supervivencia sin progresión (SLP) fue de 16,7 meses (IC del 95%: 7,2 a 19,8) en timoma y 5,0 meses (IC del 95%: 3,0 a 8,3) en carcinoma tímico. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 20,0 meses (IC 95%, 5,0 a 43,6 meses) para carcinoma tímico, no alcanzándose para timoma. La supresión de médula ósea fue la principal toxicidad, con neutropenia de

grado 4 en el 24,4% de los pacientes. Se observó neuropatía sensorial de grado 3 en el 13,3% de los pacientes. Los autores concluyen que la combinación de carboplatino y paclitaxel tiene actividad clínica moderada en neoplasias tímicas, pero inferior a la observada con antraciclinas. La sobrevida en carcinoma tímico es peor que en timoma. Adjunta Guía “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)”, que incluye el uso de carboplatino/paclitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma tímico avanzado e inoperable, dado que presenta una de las tasas de respuesta más altas en ensayos clínicos (tasa de respuesta global, 22%-36%). Para el tratamiento de pacientes con timoma avanzado, el panel de la NCCN sugiere que el régimen preferido es cisplatino/doxorubicina/ciclofosfamida (CAP), ya que parece ofrecer los mejores resultados. Sin embargo, los regímenes sin antraciclinas (por ejemplo, cisplatino/etopósido [con o sin ifosfamida], carboplatino/paclitaxel) se consideran opciones útiles para aquellos pacientes que no toleran el régimen de primera línea.

Los estudios clínicos analizados presentan resultados heterogéneos con respecto a la eficacia de la terapia con carboplatino en el tratamiento del carcinoma tímico avanzado y del timoma avanzado. En algunos estudios, el uso de carboplatino parece mostrar un beneficio en términos de respuesta, especialmente en carcinomas tímicos avanzados e incluso en ciertos casos de timoma avanzado.

Analizada la información allegada por el interesado, la Sala recomienda incluir a paclitaxel en el listado UNIRS en la indicación: Timomas y carcinomas tímicos. Se recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

Timomas y carcinomas tímicos

Dosificación y grupo etario:

200 mg/m², administrado por vía intravenosa (IV) durante un período de 3 h)

Grupo etario propuesto:

Pacientes adultos con timomas o carcinomas tímicos

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

Ricinoleato de macroglicérol, (aceite de ricino polioxietileno) Etanol anhidro, Ácido cítrico, anhidro.

- Durante el embarazo y la lactancia. **Embarazo:**
 - No se dispone de información sobre el uso de paclitaxel en pacientes embarazadas,

174

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sin embargo, al igual que otros fármacos citotóxicos, paclitaxel podría causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

- Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sospecha que Paclitaxel puede causar graves defectos en el nacimiento cuando se administra en el embarazo.
- Los pacientes hombres y mujeres en edad fértil y/o sus parejas deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento con paclitaxel.
- No debe utilizarse paclitaxel durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con paclitaxel.
- **Lactancia:** Se desconoce si el paclitaxel se excreta en la leche materna. Paclitaxel está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con paclitaxel.
- **Fertilidad:** Los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la crioconservación del espermatozoides antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel debido a la posibilidad de infertilidad.
- Pacientes con un recuento basal de neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$ ($< 1.000/\text{mm}^3$ para pacientes SK) o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ($< 75.000/\text{mm}^3$ en pacientes SK).

Pacientes con SK que sufren infecciones concurrentes, graves e incontroladas.

Precauciones y advertencias:

Paclitaxel debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la utilización de agentes quimioterapéuticos. Teniendo en cuenta que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad significativas, es necesario disponer de los medios adecuados para tratarlas.

Debido a la posibilidad de extravasación, se aconseja supervisar estrechamente el lugar de la perfusión por la posible infiltración durante la administración del medicamento. Los pacientes deberán ser premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas- H_2 . Pre-medicación: Para prevenir reacciones de hipersensibilidad graves, previamente a la administración de Paclitaxel, todos los pacientes deberán recibir una premedicación con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas- H_2 .

Paclitaxel debe administrarse previamente al cisplatino cuando se utilice en combinación.

Reacciones de hipersensibilidad significativas, caracterizadas por disnea e hipotensión que requirieron tratamiento, angioedema y urticaria generalizada, se presentaron en

menos del 1% de los pacientes que recibieron paclitaxel tras una premedicación adecuada. Se han notificado casos raros de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo acontecimientos muy raros de reacciones anafilácticas con resultado de muerte. Estas reacciones probablemente estén mediadas por histamina. En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, la perfusión de paclitaxel deberá interrumpirse de inmediato, iniciándose tratamiento sintomático y el paciente no será expuesto de nuevo al fármaco. El ricinoleato de macrogoliglicerol (aceite de ricino polioxielilenado), un excipiente de este medicamento, puede causar estas reacciones.

La mielosupresión (principalmente la neutropenia, es la toxicidad limitante de dosis. El número mínimo de neutrófilos se presentó en una mediana de 11 días. Se deberán realizar recuentos sanguíneos con frecuencia. Los pacientes no podrán continuar con el tratamiento hasta recuperar una cifra de neutrófilos 1.500/mm³ (1.000/ mm³ para pacientes SK) y el de plaquetas hasta recuperar 100.000/mm³ (75.000/ mm³ para pacientes SK). En el estudio clínico SK, la mayoría de los pacientes recibieron factor estimulante de la colonia de granulocitos (G-CSF).

En raras ocasiones se han comunicado anomalías graves de la conducción cardíaca con paclitaxel como agente único. Si los pacientes desarrollan alteraciones significativas de la conducción durante la administración de paclitaxel, se administrará la terapia adecuada monitorizando al paciente durante el tratamiento posterior con paclitaxel.

Durante la administración de paclitaxel, se han descrito hipotensión, hipertensión y bradicardia; generalmente los pacientes son asintomáticos y no requieren tratamiento. Es recomendable monitorizar las constantes vitales, especialmente durante la primera hora de perfusión de paclitaxel. En pacientes con CPNM se han observado eventos cardiovasculares graves con una frecuencia mayor que en los pacientes con carcinoma de mama u ovario. En el estudio clínico de SK vinculado al SIDA se informó de un solo caso de fallo cardíaco relacionado con paclitaxel.

Cuando paclitaxel se utiliza en combinación con doxorrubicina o trastuzumab para el tratamiento inicial de cáncer de mama metastásico, debe prestarse atención a la monitorización de la función cardíaca. Cuando los pacientes son candidatos para el tratamiento con paclitaxel en esta combinación deberán someterse a una revisión de la función cardíaca de base que incluya historial clínico, examen físico, ECG, ecocardiograma y/o gammagrafía isotópica (MUGA). Además, la función cardíaca debe monitorizarse durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización ayudará a identificar a aquellas pacientes que desarrollen disfunción cardíaca y los médicos tratarán de evaluar cuidadosamente la dosis acumulativa (mg/m²) de antraciclina administrada cuando decidan la frecuencia de su administración en lo que respecta a la valoración de la función ventricular. Cuando las pruebas indiquen deterioro de la función cardíaca, aunque sea asintomática, los médicos deberán tratar de evaluar cuidadosamente los beneficios clínicos de esta terapia frente al potencial para producir

daño cardíaco, incluyendo el potencial para producir daño cardíaco irreversible. Si se continúa con la administración de tratamiento, la monitorización de la función cardíaca deberá ser más frecuente (p.ej cada 1-2 ciclos). Para más datos ver la Ficha Técnica de Herceptin o doxorubicina.

Aunque la aparición de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de síntomas graves es rara. En casos graves, se recomienda reducir la dosis en un 20% (25 % para pacientes SK) en los ciclos sucesivos de paclitaxel. En pacientes diagnosticados de CPNM o de carcinoma de ovario se observó que la administración de paclitaxel en perfusión de 3 horas junto con cisplatino, en primera línea de tratamiento, provocó una mayor incidencia de neurotoxicidad grave en comparación con la administración de paclitaxel en monoterapia o de ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En los pacientes con alteración hepática puede incrementarse el riesgo de toxicidad, especialmente en la mielosupresión grado III-IV. No hay evidencias de que la toxicidad de paclitaxel se incremente cuando se administra en perfusión continua de 3 horas a pacientes con alteración moderada de la función hepática. Cuando paclitaxel se administra en perfusiones más prolongadas a pacientes con alteración moderada a grave de la función hepática, puede observarse un incremento de la mielosupresión. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente para controlar el desarrollo de una mielosupresión grave. La información disponible no es suficiente para recomendar modificaciones en la dosificación de pacientes con alteraciones hepáticas suaves o moderadas.

No se dispone de datos en pacientes con colestasis grave. Los pacientes con alteración hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.

Se debe prestar especial atención para evitar la administración intraarterial de paclitaxel, ya que tras la administración intraarterial se observaron reacciones tisulares graves en estudios de tolerancia local realizados en animales.

Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.

Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.

Paclitaxel ha demostrado ser teratogénico, embriotóxico y mutágeno en varios

experimentos. Por tanto, mujeres y hombres en edad reproductiva deben adoptar medidas anticonceptivas, para ellos mismos y para sus parejas, durante y hasta al menos 6 meses después del tratamiento. Pacientes varones deben ser advertidos de la conservación de su esperma antes del tratamiento por la posibilidad de infertilidad irreversible debida al tratamiento con Paclitaxel.

Mucositis grave: los casos de mucositis en pacientes con SK, son raros. Si se producen estas reacciones graves, la dosis de paclitaxel debe reducirse un 25 %.

Trastornos oculares

Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. Se debe interrumpir el tratamiento con paclitaxel si se confirma un diagnóstico de EMC e iniciar un tratamiento adecuado.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene ricinoleato de macroglicerol.

Este medicamento contiene 49,7% de etanol que se corresponde con una cantidad de 21 g por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede afectar también a la acción de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas:

A menos que se indique lo contrario, la discusión que se describe a continuación se refiere a la base de datos de seguridad global de 812 pacientes padeciendo tumores sólidos y tratados con paclitaxel como agente único en ensayos clínicos. Como la población SK es muy específica, al final de esta sección se presenta un capítulo especial basado en el estudio clínico con 107 pacientes.

A menos que se indique lo contrario, la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas entre pacientes que reciben paclitaxel para el tratamiento de carcinoma de ovario, carcinoma de mama o CPNM son generalmente similares. Ninguna de las toxicidades observadas se ha visto claramente influenciadas por la edad.

El efecto indeseable más frecuentemente significativo fue la mielosupresión. Un 28% de los pacientes presentaron neutropenia grave (< 500 células/mm³), pero no se asoció con episodios febriles. Tan sólo un 1% de los pacientes presentó neutropenia grave durante 7 días. Se notificó trombocitopenia en el 11% de los pacientes. Durante el estudio, un 3% de los pacientes presentaron al menos en una ocasión, un nadir en el recuento de plaquetas < 50.000 /mm³. Se observó anemia en un 64% de los pacientes, siendo grave (Hb < 5 mmol/l) en tan sólo un 6% de ellos. La incidencia y gravedad de la anemia están relacionadas con los valores basales de hemoglobina.

Neurotoxicidad, fundamentalmente neuropatía periférica fue más frecuente y grave con 175 mg/m² en perfusión de tres horas (85% de neurotoxicidad, 15% severa) que con 135 mg/m² en perfusión de 24 horas (25% de neuropatía periférica, 3% severa) cuando se combinó paclitaxel con cisplatino. En pacientes con CPNM, y pacientes con carcinoma de ovario tratados con paclitaxel durante tres horas seguidos de cisplatino, apareció un incremento en la incidencia de neurotoxicidad grave. La neuropatía periférica puede presentarse después del primer ciclo y empeorar con posteriores exposiciones a paclitaxel. En algunos casos, la neuropatía periférica fue la causa de la interrupción del tratamiento con paclitaxel. Habitualmente, los síntomas sensitivos mejoraron o desaparecieron varios meses después de la supresión de paclitaxel. La presencia de neuropatías previas derivadas de la administración de otras terapias no constituye una contraindicación para el tratamiento con paclitaxel.

Además, se ha demostrado que las neuropatías periféricas pueden persistir durante más de 6 meses tras la interrupción de paclitaxel.

En un 60% de los pacientes se detectó artralgia o mialgia y en el 13% de ellos fue grave.

Menos de un 1% de los pacientes tratados con paclitaxel presentaron una reacción de hipersensibilidad significativa, potencialmente fatal (definida como hipotensión que precisó tratamiento, angioedema, distrés respiratorio que requirió terapia broncodilatadora o urticaria generalizada). En 34% de los pacientes (17% de los estudios en curso) se presentaron reacciones de hipersensibilidad menores. Estas reacciones leves, principalmente rubor y rash, no precisaron tratamiento ni impidieron continuar la terapia con paclitaxel.

Edema macular cistoide (EMC): Se han notificado casos de agudeza visual reducida

debido al EMC durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo.

Reacciones en el lugar de la inyección: Durante la administración intravenosa puede aparecer en el lugar de la inyección edema localizado, dolor, eritema e induración; en ocasiones, la extravasación puede producir celulitis. Se han comunicado casos de descamación de la piel, a veces relacionados con la extravasación. También se puede producir decoloración de la piel. En raras ocasiones se han comunicado recurrencias de reacciones cutáneas en el lugar de la extravasación previa, tras la administración de paclitaxel en un lugar diferente. Por el momento se desconoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

Se ha notificado coagulación intravascular diseminada (CID), a menudo asociada a septicemia o fallo multiorgánico.

Alopecia: Se observó alopecia en el 87 % de los pacientes, que fue de inicio repentino. Se prevé una pérdida de cabello pronunciada del >50 % en la mayoría de los pacientes que experimenten alopecia.

Más abajo se incluye una lista de los efectos indeseables de cualquier gravedad asociados con la administración de paclitaxel, como agente único, administrado en perfusión de tres horas en enfermedad metastásica e informados en 812 pacientes tratados en estudios clínicos y en los datos de seguridad (*) post-comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas listadas a continuación, observadas en uno o varios estudios clínicos y las reacciones adversas obtenidas de la experiencia post-comercialización (las últimas se pueden atribuir a paclitaxel independientemente de la pauta de tratamiento), se definen utilizando el siguiente convenio:

¿Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a < 1/10); poco frecuentes (1/1.000 a < 1/100); raras (? 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de paclitaxel.

Infecciones e infestaciones:	<i>muy frecuentes:</i> infección (principalmente en el tracto urinario e infecciones en el tracto respiratorio superior) con casos notificados de desenlace de muerte <i>poco frecuentes:</i> shock septicémico <i>raras (*):</i> neumonía, sepsis, peritonitis <i>muy raras (*):</i> colitis pseudomembranosa
-------------------------------------	---

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	<i>muy frecuentes:</i> mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragias <i>raras (*):</i> neutropenia febril <i>muy raras (*):</i> leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico
Trastornos del sistema inmunológico:	<i>muy frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad menores (principalmente rubor y erupción) <i>poco frecuentes:</i> reacciones de hipersensibilidad significativas, precisando tratamiento (hipotensión, edema angioneurótico, distrés respiratorio, urticaria generalizada, escalofríos y dolores de espalda, dolor en el pecho, taquicardia, dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis e hipertensión). <i>raras (*):</i> reacciones anafilácticas <i>muy raras (*):</i> shock anafiláctico <i>frecuencia no conocida:</i> broncoespasmo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	<i>muy raras (*):</i> anorexia <i>raras:</i> deshidratación <i>frecuencia no conocida (*):</i> síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	<i>muy raras (*):</i> estado de confusión
Trastornos del sistema nervioso:	<i>muy frecuentes:</i> neurotoxicidad (principalmente neuropatía periférica**) <i>raras (*):</i> neuropatía motora (con el resultado de debilidad distal motora) <i>muy raras (*):</i> neuropatía autónoma (con el resultado de íleo paralítico e hipotensión ortostática), ataques epilépticos, convulsiones, encefalopatías, mareos, dolor de cabeza, ataxia
Trastornos oculares:	<i>muy raras (*):</i> alteraciones visuales y/o del nervio óptico (escotomas centellantes), especialmente en pacientes que habían recibido dosis superiores a las recomendadas. <i>frecuencia no conocida (*):</i> edema macular, ftopsia, flotadores vítreos.
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>muy raras (*):</i> ototoxicidad, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo
Trastornos cardíacos:	<i>frecuentes:</i> bradicardia <i>poco frecuentes:</i> cardiomiopatía, taquicardia asintomática ventricular, taquicardia con bigeminismo, bloqueo auriculoventricular y síncope, infarto de miocardio <i>raras:</i> fallo cardiaco <i>muy raras (*):</i> fibrilación atrial, taquicardia supraventricular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	<i>raras (*)</i> : disnea, derrame pleural, neumonía intersticial, fibrosis en el pulmón, embolia pulmonar, fallo respiratorio <i>muy raras (*)</i> : tos
Trastornos gastrointestinales:	<i>muy frecuentes</i> : náuseas, vómitos, diarrea <i>raras (*)</i> : obstrucción intestinal, perforación intestinal, colitis isquémica, pancreatitis <i>muy raras (*)</i> : trombosis mesentérica, esofagitis, estreñimiento, ascitis, colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares:	<i>muy raras (*)</i> : necrosis hepática, encefalopatía hepática (en ambos casos se notificaron resultados fatales).
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	<i>muy frecuentes</i> : alopecia <i>frecuentes</i> : alteraciones leves y transitorias de las uñas y de la piel. <i>raras (*)</i> : prurito, erupción cutánea, eritema <i>muy raras (*)</i> : síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, urticaria, oncólisis (los pacientes deben protegerse las manos y los pies del sol). <i>frecuencia no conocida</i> : Síndrome de eritrodisestesia palmo plantar***
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	<i>muy frecuentes</i> : artralgia, mialgia <i>frecuencia no conocida</i> : lupus eritematoso sistémico, esclerodermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<i>Muy frecuentes</i> : mucositis <i>frecuentes</i> : reacciones en el lugar de la inyección (incluye edema localizado, dolor, eritema, induración, en ocasiones la extravasación puede causar celulitis, fibrosis cutánea y necrosis cutánea). <i>raras (*)</i> : astenia, pirexia, edema, malestar.
Exploraciones complementarias:	<i>frecuentes</i> : elevación importante de AST (SGOT)), elevación grave de fosfatasa alcalina <i>poco frecuentes</i> : elevación grave de bilirrubina <i>raras*</i> : Incremento de la creatinina sérica

** Puede persistir durante más de 6 meses tras la interrupción del tratamiento con paclitaxel

*** Notificado durante la experiencia pos-comercialización de paclitaxel.

Las pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel en tratamiento de adyuvancia a continuación del tratamiento AC experimentaron mayor toxicidad neurosensorial, reacciones de hipersensibilidad, artralgia/mialgia, anemia, infección, fiebre, náuseas/vómitos y diarrea que las pacientes que sólo recibieron tratamiento AC. Sin embargo, la frecuencia de estas reacciones adversas fue la habitual con el uso de paclitaxel como agente único, tal y como se detalla más arriba.

Tratamiento combinado

La siguiente discusión se refiere a dos estudios principales para la quimioterapia de primera línea en el carcinoma de ovario (paclitaxel más cisplatino: más de 1050 pacientes); dos estudios fase III en el tratamiento de primera línea de carcinoma de mama metastásico: un estudio utilizó la combinación con doxorubicina (paclitaxel+doxorubicina: 267 pacientes), y en el otro estudio se administró la combinación con trastuzumab (paclitaxel más trastuzumab: 188 pacientes) y a dos estudios en fase III para el tratamiento de CPNM avanzado (paclitaxel más cisplatino: más de 360 pacientes).

Cuando se administró paclitaxel en perfusión de tres horas, seguido de cisplatino para la primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario, apareció con mayor frecuencia y gravedad neurotoxicidad, artralgia/mialgia e hipersensibilidad en estos pacientes que en aquellos tratados con ciclofosfamida seguido de cisplatino. La mielosupresión fue menos frecuente y grave con paclitaxel en perfusión de tres horas seguido de cisplatino en comparación con ciclofosfamida seguida de cisplatino.

En la quimioterapia de primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastásico, cuando se administró paclitaxel (220 mg/m²) en perfusión de 3 horas, 24 horas después de la doxorubicina (50 mg/m²), se notificaron: neutropenia, anemia, neuropatía periférica, artralgia/mialgia, astenia, fiebre y diarrea, con mayor frecuencia y más gravedad en comparación con los datos de la terapia standard FAC (5-FU 500 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y ciclofosfamida 500 mg/m²).

En cambio, las náuseas y los vómitos fueron menos frecuentes y menos graves en el régimen de paclitaxel (220 mg/m²) / doxorubicina (50 mg/m²) comparados con el régimen standard FAC. El uso de corticosteroides podría haber contribuido a disminuir la frecuencia y gravedad de las náuseas y vómitos en la rama de paclitaxel/doxorubicina.

Cuando paclitaxel se administró en perfusión de 3 horas en combinación con trastuzumab para el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, los siguientes acontecimientos (independientemente de su relación con paclitaxel o trastuzumab) se notificaron más frecuentemente que con paclitaxel como agente único: fallo cardíaco (8% vs 1%), infección (46% vs 27%), escalofríos (42% vs 4%), fiebre (47% vs 23%), tos (42% vs 22%), eritema (39% vs 18%), artralgia (37% vs 21%), taquicardia (12% vs 4%), diarrea (45% vs 30%), hipertonía (11% vs 3%), epistaxis (18% vs 4%), acné (11% vs 3%), herpes simple (12% vs 3%), lesión accidental (13% vs 3%), insomnio (25% vs 13%), rinitis (22% vs 5%), sinusitis (21% vs 7%) y reacción en el lugar de la inyección (7% vs 1%). Algunas de estas diferencias en las frecuencias pueden deberse al mayor número y duración de los tratamientos con la combinación paclitaxel /trastuzumab frente a paclitaxel como agente único. Los acontecimientos graves se notificaron con una frecuencia similar para paclitaxel /trastuzumab y paclitaxel como agente único.

Cuando doxorubicina se administraba en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico, se observaron anomalías en la contractilidad cardiaca ($\geq 20\%$ de reducción

de la fracción de eyección ventricular izquierda) en el 15% de los pacientes frente al 10% del régimen standard FAC. Se ha comunicado insuficiencia cardíaca congestiva en <1% en ambas ramas de tratamiento, paclitaxel/doxorubicina y estándar FAC.

La administración de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes previamente tratados con antraciclinas dio como resultado una frecuencia y gravedad aumentadas de disfunción cardíaca en comparación con pacientes tratados con paclitaxel como fármaco único (New York Heart Association (NYHA) Clase I/II 10% frente a 0%; New York Heart Association (NYHA) Clase III/IV 2% frente a 1%) aunque raramente se ha asociado con la muerte (ver la Ficha Técnica de trastuzumab). En todos, excepto casos excepcionales, los pacientes respondieron al tratamiento médico apropiado.

Se han informado casos de neumonitis por radiación en pacientes que recibieron radioterapia concurrente.

Sarcoma de Kaposi vinculado a SIDA

Exceptuando las reacciones adversas hematológicas y hepáticas (ver debajo), la frecuencia y gravedad de estas reacciones son generalmente similares entre los pacientes con SK y los pacientes tratados con paclitaxel en monoterapia para otros tumores sólidos, en base a los datos del estudio clínico incluyendo 107 pacientes.

Hematología y alteraciones del sistema linfático:

El principal problema de toxicidad dosis-dependiente observado de paclitaxel es una depresión medular. La neutropenia es la toxicidad hematológica más importante. Durante el primer ciclo del tratamiento, 20 % de los pacientes experimentaron una neutropenia grave (< 500 células/mm³). Esta tasa se eleva a 39% del total durante todo el tratamiento. Se ha registrado una neutropenia de más de 7 días en el 41% de los pacientes y de 30-35 días en el 8% de los pacientes. Entre todos los casos seguidos, desapareció a los 35 días. El 22% de los pacientes experimentaron una neutropenia de grado 4 durante al menos 7 días.

La fiebre neutropénica relacionada con paclitaxel se ha registrado en el 14% de los pacientes y en el 1,3% de los ciclos de tratamientos. Hubo 3 casos de episodios sépticos que fueron mortales (2,8%), relacionados con paclitaxel durante el estudio sobre el SK-SIDA.

Se han registrado casos de trombocitopenia en el 50 % de los pacientes y fue grave (< 50.000 células/mm³) en el 9%. Solamente el 14% experimentó una disminución del recuento de plaquetas <75.000 células /mm³, al menos una vez durante el tratamiento. En < 3% de los pacientes se han constatado accidentes hemorrágicos relacionados con paclitaxel quedando estos fenómenos localizados.

En el 61% de los pacientes se observó anemia (Hb < 11 g/dl), de los cuales en 10% (Hb < 8 g/dl) fue grave. En 21% de los casos los pacientes necesitaron transfusiones de glóbulos rojos.

Alteraciones Hepato-biliares:

De la totalidad de pacientes (a > 50 % se les administraba inhibidores de proteasas) que presentaban una función hepática basal normal, el 28%, 43% y 44% registraron un aumento respectivo de la tasa de bilirrubina, de la fosfatasa alcalina y de la SGOT. Para cada una de estas pruebas, los aumentos fueron graves en el 1% de los casos.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace:

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

El aclaramiento de paclitaxel no se altera por la premedicación con cimetidina.

Cisplatino: En la administración de paclitaxel en primera línea de quimioterapia del carcinoma de ovario la secuencia recomendada es la administración de paclitaxel antes que cisplatino. Cuando paclitaxel es administrado antes que cisplatino, el perfil de seguridad de paclitaxel se corresponde con el descrito en su uso como agente único. Cuando se administró paclitaxel después de cisplatino, los pacientes mostraron una marcada mielosupresión y un descenso aproximado del 20% en el aclaramiento de paclitaxel. Los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino pueden sufrir un incremento del riesgo de alteraciones renales comparado al riesgo producido por cisplatino solo en los cánceres ginecológicos.

Doxorubicina: El régimen recomendado para el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico es la administración de paclitaxel 24 horas después de la doxorubicina, ya que la eliminación de la doxorubicina y sus metabolitos activos puede reducirse cuando doxorubicina y paclitaxel se administran con un corto intervalo de tiempo.

Se han observado efectos de secuencia caracterizados por episodios más profundos de neutropenia y estomatitis con el uso de paclitaxel en combinación con doxorubicina cuando paclitaxel se administró antes de doxorubicina y con tiempos de perfusión más largos que los recomendados (paclitaxel administrado durante 24 horas; doxorubicina durante 48 horas).

Principios activos metabolizados en el hígado: El metabolismo del paclitaxel se cataliza, en parte, a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, en ausencia de estudios de interacciones farmacológicas FC, deberá actuarse con precaución al administrar paclitaxel de manera concomitante con medicamentos que son inhibidores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., ketoconazol y otros antimicóticos imidazoles, eritromicina, fluoxetina, gemfibrozilo, deferasirox, trimetoprima, clopidogrel, cimetidina, ritonavir, saquinavir, indinavir y nelfinavir) porque la toxicidad del paclitaxel podría aumentar debido a la mayor exposición al mismo. No se recomienda la administración concomitante de paclitaxel con medicamentos que son inductores conocidos de CYP2C8 o CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, efavirenz, nevirapina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) porque su eficacia podría verse comprometida debido a la menor exposición al paclitaxel por CYP2C8 o CYP3A4.

3.9.7. IRINOTECÁN (CAMPTOSAR®, IRINKAN, ROTECAN, IRINOTECAN)

Radicado : 20231340855
Fecha : 27/12/2023
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No. 202324002761181 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Irinotecan, forma farmacéutica: Solución inyectable, Solución concentrada para infusión y concentración: 20 mg/ml (100 mg/5 ml).

Indicaciones:

Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de quimioterapia previa basada en 5-fluoracilo. Por lo tanto, la población para la cual se indica este producto es aquella que no responde al tratamiento antes citado. Tratamiento de primera línea en el cáncer colo-rectal metastásico, en terapia combinada con 5-fluorouracilo y leucovorin. Útil en el tratamiento de: cáncer de las células no pequeñas del pulmón, cáncer del cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer gástrico inoperable o recurrente, cáncer de esófago, cáncer de seno inoperable o recurrente, carcinoma de células escamosas de la piel, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de páncreas, glioma, manejo por oncólogos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231340855 se solicita inclusión en listado de uno no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para el principio activo irinotecan, solución inyectable 20 mg/ 1 mL en la indicación “Tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares”.

El interesado allega como soporte el estudio clínico “Effectiveness of Etoposide and Cisplatin vs Irinotecan and Cisplatin Therapy for Patients with Advanced Neuroendocrine Carcinoma of the Digestive System: The TOPIC-NEC Phase 3 Randomized Clinical Trial” Morizane, C. (2022), de fase 3 aleatorizado y abierto que evaluó la eficacia y seguridad de etopósido y cisplatino (EP) frente a irinotecán y cisplatino (IP) en pacientes con carcinoma neuroendocrino avanzado del sistema digestivo. Entre los 170 pacientes incluidos (edad media [rango], 64 [29-75] años; 117 [68,8%] varones), la mediana de supervivencia global fue de 12,5 meses en el grupo EP y de 10,9 meses en el grupo IP (HR, 1,04; IC del 90%, 0,79-1,37; P = 0,80). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 (IC del 95%, 4,1-6,9) meses en el grupo EP y de 5,1 (IC del 95%, 3,3-5,7) meses en el grupo IP (HR, 1,06; IC del 95%, 0,78-1,45). Un análisis de subgrupos de la supervivencia global demostró que el EP produjo una supervivencia global más favorable en pacientes con enterocolitis necrotizante poco diferenciada de origen pancreático (HR, 4,10; IC del 95%, 1,26-13,31). Los eventos adversos de grado 3 y 4 comunes en los grupos EP vs IP fueron neutropenia (91,5% vs 53,7% pacientes), leucocitopenia (61,0% vs 30,5% pacientes) y neutropenia febril (26,8% vs 12,2% pacientes).

También allega el estudio clínico “Etoposide and Cisplatin versus Irinotecan and Cisplatin as the First-Line Therapy for Patients with Advanced, Poorly Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Randomized Phase 2 Study”, Zhang, P. et. al. (2020), de fase 2 que comparó la eficacia y toxicidad de etopósido y cisplatino (EP) e irinotecán y cisplatino (IP) como tratamiento de primera línea en 66 pacientes con carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático avanzado y pobremente diferenciado. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). El estudio fue detenido precozmente debido a que en el análisis intermedio se encontraron resultados similares para los dos brazos de tratamiento; ORR de los brazos EP e IP fueron del 42,4% (14 de 33 pacientes). La eficacia fue similar para carcinoma neuroendocrino de células pequeñas con EP o IP (63,2% y 61,5%, respectivamente; P = 0,61), mientras que la de IP fue ligeramente mejor en pacientes con carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (30% frente a 14,3%; P = 0,42). La incidencia de neutropenia de grado 3/4 fue significativamente mayor en el grupo EP en comparación con el grupo IP (45,4% frente a 12,1%; P = 0,002). La toxicidad no hematológica fue relativamente leve y más frecuente en el grupo IP en comparación con el grupo EP (54,5% frente a 18,2%; P = 0,001). No se notificaron muertes relacionadas con la toxicidad.

No se allega evidencia publicada sobre el uso de irinotecan para esta indicación en Colombia, el interesado informa que las guías NCCN para tumores neuroendocrinos publicadas en 2023 son las utilizadas en nuestro medio y en América Latina, las cuales incluyen como opciones de manejo en el estadio metastásico el empleo de la quimioterapia con Irinotecan para este tipo de tumores.

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la inclusión en el listado UNIRS de Irinotecán en: **“Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo**

(gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares”. Recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares

Dosificación y grupo etario:

60 mg/m²/d los días 1, 8 y 15 Grupo

etario propuesto:

- **Pacientes mayores de 18 años con:**
- **Pacientes con tumores neuroendocrinos, grado 3 bien diferenciados.**
- **Pacientes con enfermedad localmente avanzada/metastásica con biología favorable (irreseccable con carga tumoral clínicamente significativa o evidencia de progresión de la enfermedad).**
- **Pacientes con tumores extrapulmonares mal diferenciados: carcinoma neuroendocrino carcinoma de células grandes o pequeñas neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina.**

Contraindicaciones

- **Enfermedad inflamatoria crónica del intestino y/o obstrucción intestinal.**
- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**
- **Lactancia.**
- **Nivel de bilirrubina > 3 veces el límite superior del rango normal.**
- **Insuficiencia grave de la médula ósea**
- **Estado general de la O.M.S. \geq 2.**
- **Uso concomitante con Hierba de San Juan.**

Precauciones y advertencias:

El uso de Irinotecán debe restringirse a servicios especializados en la administración de quimioterapia citotóxica y debe administrarse solamente bajo la supervisión de un médico especializado en el empleo de quimioterapia antineoplásica.

Dada la naturaleza e incidencia de efectos adversos, Irinotecán se prescribirá en los siguientes casos sólo tras haber analizado el beneficio esperado frente a los posibles riesgos terapéuticos:

en pacientes con un factor de riesgo, en especial aquéllos con un estado general de la OMS = 2, en los pocos casos en los que se prevea que los pacientes no van a seguir adecuadamente las recomendaciones para el manejo de acontecimientos adversos (necesidad de tratamiento inmediato antidiarreico prolongado junto con ingestión abundante de líquidos al aparecer la diarrea tardía). Se recomienda un estricto seguimiento hospitalario de dichos pacientes.

Habitualmente, cuando se administra Irinotecán en monoterapia, se prescribe en régimen de administración cada 3 semanas. Sin embargo, puede considerarse la pauta semanal en pacientes que pudieran necesitar un mayor seguimiento o en aquellos que presenten, en particular, riesgo de neutropenia grave.

Diarrea tardía

Los pacientes deben ser advertidos del riesgo de diarrea tardía, que puede aparecer después de 24 horas de la administración de irinotecán y en cualquier momento antes de la administración del ciclo siguiente. En monoterapia, la mediana de tiempo de la primera deposición líquida fue en el día 5 después de la perfusión de irinotecán. Estos pacientes deben informar rápidamente a su médico y comenzar inmediatamente el tratamiento adecuado.

El riesgo de diarrea aumenta en pacientes con previa irradiación abdominal/pélvica, pacientes con hiperleucocitosis basal y pacientes con estado general de la OMS grado ≥ 2 y mujeres. Si no es tratada de forma adecuada, la diarrea podría llegar a poner en riesgo la vida, especialmente si el paciente tiene neutropenia concomitante.

Tan pronto aparezca la primera deposición líquida, el paciente debe beber importantes volúmenes de bebidas que contengan electrolitos y debe instituirse inmediatamente un tratamiento antidiarreico adecuado. Este tratamiento antidiarreico será prescrito por el departamento donde le haya sido administrado el ciclo de Irinotecán. Una vez fuera del hospital, los pacientes deben obtener la medicación prescrita para que puedan tratar la diarrea tan pronto como aparezca. Además, deben informar inmediatamente a su médico o al hospital donde se les haya suministrado irinotecán, si aparece dicha diarrea y cuándo ocurre.

El tratamiento antidiarreico actualmente recomendado consiste en dosis elevadas de loperamida (una primera toma de 4 mg y luego 2 mg cada 2 horas). Este tratamiento debe continuarse durante 12 horas después de la última deposición líquida y no debe modificarse. La loperamida no deberá administrarse a estas dosis durante más de 48 horas consecutivas, debido al riesgo de provocar íleo paralítico, ni tampoco durante menos de 12 horas.

Si la diarrea va acompañada de neutropenia grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³), debe administrarse de modo profiláctico un antibiótico de amplio espectro con el tratamiento antidiarreico. Además del tratamiento antibiótico, se recomienda la hospitalización para el tratamiento de la diarrea en los siguientes casos:

- diarrea acompañada de fiebre.
- diarrea grave (que requiera hidratación por vía intravenosa).
- diarrea que persista más de 48 horas después del comienzo de la terapia con altas dosis de loperamida.

No se debe instaurar ninguna administración profiláctica de loperamida, incluso en pacientes que presentaron diarrea tardía en ciclos previos.

En los pacientes que hayan presentado una diarrea grave se recomienda una reducción de la dosis en los ciclos siguientes.

Hematología

En estudios clínicos, la frecuencia de neutropenia NCI CTC de grado 3 y 4 ha sido significativamente mayor en pacientes que recibieron previamente radiación pélvica / abdominal que en aquellos que no habían recibido tal radiación. Los pacientes con niveles basales de bilirrubina total sérica de 1,0 mg/dl o más también tuvieron una probabilidad significativamente mayor de experimentar neutropenia de grado 3 ó 4 en el primer ciclo que los pacientes con niveles de bilirrubina inferiores a 1,0 mg / dl.

Durante el tratamiento con irinotecán, se recomienda monitorizar semanalmente los recuentos sanguíneos completos. Se debe advertir a los pacientes del riesgo de neutropenia y la importancia de la aparición de fiebre. Toda neutropenia febril (temperatura > 38°C y recuento de neutrófilos ≤ 1000 células/mm³) debe ser objeto de un tratamiento de urgencia en medio hospitalario, con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa.

En pacientes que han experimentado eventos hematológicos graves, se recomienda reducir la dosis en administraciones posteriores.

En pacientes con diarrea grave hay mayor riesgo de infecciones y de toxicidad hematológica. En estos pacientes debe realizarse un recuento completo de células sanguíneas.

Pacientes con insuficiencia hepática

Al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo debe realizarse control de la función hepática.

En los pacientes con un nivel de bilirrubina entre 1,5 y 3 veces el LSN, deben realizarse recuentos sanguíneos completos semanalmente, ya que el aclaramiento de irinotecán se reduce y por tanto, aumenta el riesgo de hematotoxicidad. Para los pacientes con un nivel de bilirrubina por encima de 3 veces el LSN.

Náuseas y vómitos

Antes de cada tratamiento con irinotecán se recomienda el tratamiento profiláctico con

antieméticos. Son frecuentes las náuseas y vómitos en los pacientes sometidos a tratamiento con irinotecán. Aquellos pacientes que presenten vómitos asociados a diarrea tardía deberán ser hospitalizados para ser tratados lo antes posible.

Síndrome colinérgico agudo

En caso de síndrome colinérgico agudo, que se define como diarrea precoz y por un conjunto de signos y síntomas tales como sudoración, dolor abdominal, miosis y salivación, conviene administrar sulfato de atropina (0,25 mg por vía subcutánea) si no hay contraindicaciones clínicas.

Estos síntomas pueden observarse durante la perfusión de irinotecán o inmediatamente después de la perfusión, se piensa que están relacionados con la actividad anticolinesterasa del compuesto original de irinotecán, y se espera que ocurran con mayor frecuencia a dosis más altas de irinotecán.

Se debe tener precaución en pacientes con asma. En pacientes que hayan experimentado un síndrome colinérgico grave y agudo, se recomienda la administración profiláctica de sulfato de atropina en las subsiguientes dosis de irinotecán.

Trastornos respiratorios

Durante el tratamiento con irinotecán han aparecido casos raros de enfermedad pulmonar intersticial, en forma de infiltrados pulmonares. La enfermedad pulmonar intersticial puede ser mortal. Los factores de riesgo posiblemente asociados al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial incluyen el uso de fármacos neumotóxicos, radioterapia y factores de estimulación de colonias.

Los pacientes con factores de riesgo deben ser controlados rigurosamente para detectar síntomas respiratorios previos y durante la terapia con irinotecán.

Extravasación

Aunque irinotecán no se conoce por ser una sustancia vesicante, se debe tener precaución para evitar una extravasación, y la zona de perfusión se debe supervisar en busca de signos de inflamación. Si se diera una extravasación, se recomienda lavar bien la zona y aplicar hielo.

Personas de edad avanzada

En este grupo de población se debe tener precaución en la elección de la dosis debido a la mayor frecuencia de funciones biológicas disminuidas, en especial la función hepática.

Enteropatía inflamatoria crónica y/o obstrucción intestinal

Estos pacientes no deben ser tratados con irinotecán hasta que se produzca una recuperación de la obstrucción intestinal.

Función renal

Se han observado aumentos de creatinina sérica o de nitrógeno ureico en sangre. Ha

habido casos de insuficiencia renal aguda. Estos acontecimientos se han atribuido generalmente a complicaciones debidas a una infección o a la deshidratación relacionada con náuseas, vómitos o diarrea. También se han descrito casos raros de insuficiencia renal debido al síndrome de lisis tumoral.

Radioterapia

Los pacientes que han recibido previamente radiación pélvica/abdominal tienen mayor riesgo de sufrir mielosupresión tras la administración de irinotecán. Los médicos deben tener precaución en el tratamiento de pacientes con radiación previa extensa (por ejemplo > 25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento con irinotecán). Para esta población se debe aplicar un ajuste de dosis.

Trastornos cardíacos

Se han observado episodios de isquemia miocárdica tras la administración de irinotecán principalmente en pacientes con cardiopatía subyacente, otros factores de riesgo de cardiopatías o quimioterapia citotóxica previa.

En consecuencia, los pacientes con factores de riesgo conocidos deben ser vigilados estrechamente, y se deben tomar medidas para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (p.ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Trastornos vasculares

Raramente irinotecán se ha asociado con eventos tromboembólicos (embolismo pulmonar, trombosis venosa y tromboembolismo arterial) en pacientes que presentan múltiples factores de riesgo además de la neoplasia subyacente.

Efectos inmunosupresores / Aumento de la vulnerabilidad a infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados a pacientes con inmunosupresión por quimioterapia, como irinotecán, puede ocasionar infecciones graves o mortales. Se debe evitar la administración de vacunas de virus vivos a pacientes que estén recibiendo irinotecán. Se pueden administrar vacunas de virus muertos o inactivados; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede verse reducida.

Otros

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben usar este medicamento.

Se han observado casos poco frecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o fallo circulatorio en pacientes que habían sufrido episodios de deshidratación asociada a diarrea y/o vómitos, o sepsis.

Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 3 meses después de su finalización.

Debe evitarse la administración concomitante de irinotecán con fármacos que sean inhibidores fuertes (por ejemplo ketoconazol) o inductores (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o la hierba de San Juan) de la vía del citocromo CYP3A4 ya que puede alterarse el metabolismo de irinotecán.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por dosis, por lo que se puede considerar esencialmente exento de sodio.

Reacciones adversas:

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos de la reacción adversa se han recogido extensamente de estudios en cáncer colorrectal metastásico; Las frecuencias se presentan a continuación. Se espera que las reacciones adversas para otras indicaciones sean similares a las del cáncer colorrectal.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) y limitantes de la dosis de irinotecán son diarrea tardía (que aparece más de 24 horas después de la administración) y trastornos sanguíneos incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia.

La neutropenia es un efecto tóxico limitante de la dosis. La neutropenia fue reversible y no acumulativa; El día medio hasta nadir fue de 8 días tanto en monoterapia como en terapia de combinación.

Se observó muy frecuentemente síndrome colinérgico agudo transitorio.

Los principales síntomas se definieron como diarrea temprana y otros síntomas como dolor abdominal, sudoración, miosis y aumento de la salivación durante o en las primeras 24 horas después de la perfusión de irinotecán. Estos síntomas desaparecen después de la administración de atropina.

MONOTERAPIA

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posibles o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 765 pacientes a la dosis recomendada de 350 mg/m² en monoterapia. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y muy raros ($< 1/10.000$).

Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia (350 mg/m² cada 3 semanas)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
	Muy frecuente	Neutropenia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Trombocitopenia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Muy frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre
	Frecuente	Aumento de las transaminasas (SGPT y SGOT)
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina
	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (monoterapia)

Se observó diarrea aguda en el 20% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 14% tiene diarrea aguda. El tiempo medio de inicio de la primera deposición líquida fue el día 5 después de la perfusión de irinotecán.

Las náuseas y los vómitos fueron graves en aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con antieméticos.

Se ha observado estreñimiento en menos del 10% de los pacientes.

Se observó neutropenia en el 78,7% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 22,6% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 18% tuvo un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm³, incluyendo el 7,6% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm³.

Normalmente la recuperación total se alcanzó el día 22.

Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 6,2% de los pacientes y en el 1,7% de los ciclos.

Los episodios infecciosos ocurrieron en aproximadamente el 10,3% de los pacientes (2,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 5,3% de los pacientes (1,1% de los ciclos) y fueron mortales en 2 casos.

Se notificó anemia en el 58,7% de los pacientes (8% con hemoglobina <8 g/dl y 0,9% con hemoglobina <6,5 g/dl).

Se observó trombocitopenia (<100.000 células/mm³) en el 7,4% de los pacientes y en el 1,8% de los ciclos con 0,9% con recuento de plaquetas ≤ 50.000 células/mm³ y 0,2% de los ciclos.

Casi todos los pacientes mostraron una recuperación el día 22.

Síndrome colinérgico agudo

Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 9% de los pacientes tratados en monoterapia.

La astenia fue grave en menos del 10% de los pacientes tratados en monoterapia. No se ha establecido la relación causal con irinotecán. Se produjo fiebre en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante, en el 12% de los pacientes tratados en monoterapia.

Pruebas de laboratorio

Se observaron aumentos transitorios de leves a moderados en los niveles séricos de transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 9,2%, 8,1% y 1,8% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva.

Se han observado aumentos transitorios de leves a moderados de los niveles séricos de creatinina en el 7,3% de los pacientes.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Las reacciones adversas detalladas en esta sección se refieren al irinotecán.

No hay evidencia de que el perfil de seguridad del irinotecán esté influido por cetuximab o viceversa. En combinación con cetuximab, las reacciones adversas adicionales notificadas fueron las esperadas con cetuximab (como erupción acneiforme 88%). Para información sobre las reacciones adversas de irinotecán en combinación con cetuximab, también se debe consultar la ficha técnica de este medicamento.

Las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán además de las observadas con capecitabina en monoterapia u observadas en un grupo de frecuencia más alta en comparación con la capecitabina

en monoterapia incluyen: Muy frecuentes, reacciones adversas de todos los grados: trombosis/embolia; Frecuentes, reacciones adversas de todos los grados: reacción de hipersensibilidad, isquemia / infarto cardiaco; Frecuentes, reacciones adversas de grado 3 y 4: neutropenia febril. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina, se debe consultar la ficha técnica de capecitabina.

Las reacciones adversas de grado 3 y grado 4 notificadas en pacientes tratados con capecitabina en combinación con irinotecán y bevacizumab, además de las observadas en monoterapia con capecitabina o las observadas en un grupo de frecuencia más alta en comparación con la capecitabina en monoterapia incluyen: Frecuentes, reacciones adversas de grado 3 y 4: neutropenia, trombosis / embolia, hipertensión e isquemia / infarto cardiaco. Para obtener información completa sobre las reacciones adversas de capecitabina y bevacizumab, se deben consultar las respectivas fichas técnicas de capecitabina y bevacizumab.

La hipertensión de grado 3 fue el principal riesgo significativo asociado con la adición de bevacizumab al bolus de irinotecán/5-FU/FA. Además, hubo un pequeño aumento de las reacciones adversas de quimioterapia de grado 3/4 de diarrea y leucopenia con este régimen en comparación con los pacientes que recibieron bolus de irinotecán/5-FU/FA solo. Para obtener más información sobre las reacciones adversas en combinación con bevacizumab, se debe consultar la ficha técnica de bevacizumab.

Se ha estudiado irinotecán en combinación con 5-FU y FA para el cáncer colorrectal metastásico.

Los datos de seguridad de las reacciones adversas de los estudios clínicos demuestran eventos adversos NCI de grado 3 o 4 muy frecuentemente observados y posible o probablemente relacionados con trastornos de la sangre y del sistema linfático, trastornos gastrointestinales y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas consideradas como posibles o probablemente relacionadas con la administración de irinotecán en 145 pacientes tratados con irinotecán en terapia combinada con 5FU/FA cada 2 semanas a la dosis recomendada de 180 mg/m².

Reacciones adversas notificadas con irinotecán en monoterapia terapia de combinación (180 mg/m² cada 2 semanas)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección
	Muy frecuente	Trombocitopenia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia
	Muy frecuente	Anemia
	Frecuente	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Síndrome colinérgico
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
	Muy frecuente	Vómitos
	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Dolor abdominal
	Frecuente	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia (reversible)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas
	Muy frecuente	Pirexia
	Muy frecuente	Astenia
Exploraciones complementarias	Frecuente	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
	Frecuente	Aumento de las transaminasas (SGPT y SGOT)
	Frecuente	Aumento de la bilirrubina

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (terapia de combinación)

Se observó diarrea aguda en el 13,1% de los pacientes que siguen las recomendaciones para el tratamiento de la diarrea. De los ciclos evaluables, el 3,9% tiene una diarrea aguda.

Se observó una menor incidencia de náuseas y vómitos graves (2,1% y 2,8% de los pacientes, respectivamente).

En 3,4% de los pacientes se ha observado estreñimiento con irinotecán y / o loperamida. Se observó neutropenia en el 82,5% de los pacientes y fue grave (recuento de neutrófilos <500 células/mm³) en el 9,8% de los pacientes. De los ciclos evaluables, el 67,3% tuvo un recuento de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm³, incluyendo el 2,7% con un recuento de neutrófilos <500 células/mm³. La recuperación total se alcanzó normalmente en 7-8 días.

Se notificó fiebre con neutropenia grave en el 3,4% de los pacientes y en el 0,9% de los ciclos.

Los episodios infecciosos ocurrieron en aproximadamente el 2% de los pacientes (0,5% de los ciclos) y se asociaron con neutropenia grave en aproximadamente el 2,1% de los

pacientes (0,5% de los ciclos) y fue mortal en 1 caso.

Se notificó anemia en el 97,2% de los pacientes (2,1% con hemoglobina <8 g/ dl).

Se observó trombocitopenia (<100.000 células/mm³) en el 32,6% de los pacientes y en el 21,8% de los ciclos. No se ha observado trombocitopenia grave (<50.000 células/mm³).

Síndrome colinérgico agudo

Se observó síndrome colinérgico agudo transitorio grave en el 1,4% de los pacientes tratados en terapia combinada.

La astenia fue grave en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia combinada. No se ha establecido claramente la relación causal con irinotecán.

Fiebre en ausencia de infección y sin neutropenia grave concomitante, ocurrió en el 6,2% de los pacientes tratados en terapia de combinación.

Pruebas de laboratorio

Se observaron niveles séricos transitorios (grado 1 y 2) de SGPT, SGOT, fosfatasa alcalina o bilirrubina en el 15%, 11%, 11% y 10% de los pacientes, respectivamente, en ausencia de metástasis hepática progresiva. El grado transitorio 3 se observó en 0%, 0%, 0% y 1% de los pacientes, respectivamente. No se observó grado 4.

Muy raramente se ha notificado aumento de amilasa y/o lipasa.

Se han notificado casos raros de hipopotasemia e hiponatremia relacionados principalmente con diarrea y vómitos.

OTRAS REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN ESTUDIOS CLINICOS CON REGIMEN SEMANAL PARA IRINOTECAN

En estudios clínicos con irinotecán se han notificado las siguientes reacciones adicionales relacionadas con el fármaco: dolor, sepsis, trastorno rectal, moniliasis GI, hipomagnesemia, erupción cutánea, signos cutáneos, marcha anormal, confusión, cefalea, síncope, rubor, bradicardia, infección del tracto urinario, dolor de pecho, aumento de GGTP, extravasación y síndrome de lisis tumoral, trastornos cardiovasculares (angina de pecho, paro cardíaco, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, trastorno vascular periférico, trastorno vascular) y eventos tromboembólicos (trombosis arterial, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, émbolo de extremidad inferior, émbolo pulmonar, tromboflebitis, trombosis y muerte súbita).

VIGILANCIA POST-COMERCIALIZACIÓN

No se conocen las frecuencias de la vigilancia postcomercialización (no pueden

estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferido
Infecciones e infestaciones	<p>5. Colitis pseudomembranosa documentada bacteriológicamente (<i>Clostridium difficile</i>)</p> <p>6. Sepsis</p> <p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</p> <p>7. Trombocitopenia periférica con anticuerpos antiplaquetarios Trastornos del metabolismo y de la nutrición</p> <p>8. Deshidratación (por diarrea y vómitos)</p> <p>9. Hipovolemia</p>
Trastornos del sistema inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción de hipersensibilidad • Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	<p>4. Trastornos del habla generalmente transitorios, en algunos casos este efecto se atribuyó al síndrome colinérgico observado durante o inmediatamente después de la perfusión de irinotecán</p> <p>5. Parestesia</p>
Trastornos cardíacos	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión (durante o tras la perfusión) • Fallo cardiocirculatorio*
Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos	<p>8. La enfermedad pulmonar intersticial que se presenta como infiltrados pulmonares es poco frecuente durante el tratamiento con irinotecán; Se han notificado efectos tempranos como disnea.</p> <p>9. Disnea.</p> <p>10. Hipo</p>

Trastornos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción intestinal • Ileo: también se han notificado casos de íleo sin colitis previa • Megacolon • Hemorragia gastrointestinal • Colitis; En algunos casos, la colitis se complicó por ulceración, hemorragia, íleo o infección. • Tiflitis • Colitis isquémica • Colitis ulcerosa • Hemorragia gastrointestinal • Elevación de las enzimas pancreáticas sintomáticas o asintomáticas • Perforación intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones en la piel
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones en el lugar de perfusión
Exploraciones	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la amilasa sanguínea

complementarias	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la lipasa • Hipopotasemia • Hiponatremia relacionada principalmente con diarrea y vómitos • Muy raramente se han notificado aumentos en los niveles séricos de transaminasas (es decir, AST y ALT) en ausencia de metástasis hepática progresiva.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<ul style="list-style-type: none"> • Contracción muscular o calambres
Trastornos renales y urinarios	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal y insuficiencia renal aguda generalmente en pacientes con infección y / o volumen reducido debido a toxicidades gastrointestinales graves.* • Insuficiencia renal*
Trastornos vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión*

**Se han observado casos infrecuentes de insuficiencia renal, hipotensión o insuficiencia cardiocirculatoria en pacientes que experimentaron episodios de deshidratación asociados con diarrea y/o vómitos, o sepsis.*

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace:

<https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

No se puede descartar la posibilidad de interacción entre el irinotecán y agentes bloqueantes neuromusculares. Dado que irinotecán tiene actividad anticolinesterasa, los fármacos con actividad anticolinesterasa pueden prolongar los efectos bloqueantes neuromusculares del suxametonio y pueden antagonizar el bloqueo neuromuscular de fármacos no despolarizantes.

Varios estudios han demostrado que la administración concomitante de fármacos anticonvulsivantes inductores del CYP3A (ej: carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) conducen a una reducción en la exposición a irinotecán, SN-38 y glucurónido de SN-38 y, a una reducción de los efectos farmacodinámicos. De hecho, la reducción del AUC de los metabolitos SN-38 y SN-38G llegaba hasta un 50% o más en la administración conjunta con estos fármacos anticonvulsivantes. Además de la inducción de las enzimas del citocromo P450 3A, el aumento de la glucuronidación y el aumento de la excreción biliar pueden participar en la reducción de la exposición a irinotecán y sus metabolitos.

Un estudio mostró que la administración concomitante de irinotecán con ketoconazol conducía a una disminución del 87% en el AUC del metabolito APC (derivado del ácido aminopentanoico) y un aumento del 109% en el AUC del metabolito SN-38, en comparación con la administración de irinotecán solo.

Se debe tener precaución en pacientes que estén tomando simultáneamente fármacos que inhiben (ej: ketoconazol) o inducen (ej: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoina) el metabolismo por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de irinotecán con un inhibidor/inductor de esta vía metabólica debe ser evitada ya que el metabolismo de irinotecán puede verse alterado.

En un ensayo farmacocinético reducido (n=5) en el que se administró irinotecán a una dosis de 350 mg/m² conjuntamente con 900 mg de Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), se observó una disminución del 42 % en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de irinotecán, SN-38. Como consecuencia, la Hierba de San Juan no debe ser administrada con irinotecán.

La coadministración de 5-fluorouracilo y ácido folínico en los regímenes combinados no altera la farmacocinética de irinotecán.

Atazanavir sulfato.

La administración concomitante de atazanavir sulfato, un inhibidor de la CYP3A4 y la UGT1A1, puede incrementar la exposición sistémica al SN-38, el metabolito activo de irinotecán. Los médicos deberán tenerlo en cuenta cuando administren estos fármacos de forma simultánea.

Interacciones comunes a todos los citotóxicos:

El uso de anticoagulantes es frecuente debido al riesgo de episodios trombóticos en enfermedades tumorales. Si los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K están indicados, es preciso aumentar la frecuencia de la supervisión del índice internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio) debido al estrecho margen terapéutico, la gran variabilidad intrasujeto en la trombogénesis sanguínea y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia antineoplásica.

Usos concomitantes contraindicados

Vacuna antiamarilica: riesgo de reacción sistémica mortal a las vacunas.

Usos concomitantes no recomendados

Vacunas de virus atenuados (a excepción de la vacuna antiamarilica): riesgo de enfermedad sistémica y potencialmente mortal (p.ej., infecciones). Este riesgo aumenta en sujetos que ya están inmunodeprimidos debido a la enfermedad subyacente.

Uso de una vacuna de virus inactivados, si existe (poliomielitis)

-Fenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones por fármaco citotóxico debido al aumento de la absorción gastrointestinal de fenitoína, o riesgo de potenciación de la toxicidad debido al aumento del metabolismo hepático de fenitoína.

Usos concomitantes a tener en cuenta

-Ciclosporina, tacrolimús: inmunosupresión excesiva con riesgo de proliferación linfocitaria.

No hay evidencias de que cetuximab influya en el perfil de seguridad de irinotecán o viceversa.

Los resultados de un ensayo de interacción farmacológica no demostraron ningún efecto significativo del bevacizumab sobre la farmacocinética del irinotecán y su metabolito activo SN-38. Sin embargo, esto no impide ningún aumento de las toxicidades debido a sus propiedades farmacológicas.

3.9.8. CISPLATINO

Radicado : 20231340883

Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No: 202324002761131 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Cisplatino, forma farmacéutica: Solución inyectable y concentración: 0,5mg/ml - (50mg/100ml); 1mg/ml - (50mg/50ml, 10mg/10ml)

Indicaciones:

Cisplatino está indicado como coadyuvante en el tratamiento de tumores testiculares y tumores metastáticos de ovario. Melanoma maligno y osteosarcoma, cáncer avanzado de vejiga, cáncer de ano, cáncer cervical, cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica, cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno, cáncer de cabeza y cuello, tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de Hodgkin.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Cisplatino en: *“Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares”*.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado adjuntó tres publicaciones:

Effectiveness of Etoposide and Cisplatin vs Irinotecan and Cisplatin Therapy for Patients with Advanced Neuroendocrine Carcinoma of the Digestive System: The TOPIC-NEC Phase 3 Randomized Clinical Trial. Morizane, C. (2022). *Ensayo TOPIC-NEC: Ensayo clínico fase 3 aleatorizado y abierto que evaluó la eficacia y seguridad de etopósido y cisplatino (EP) frente a irinotecán y cisplatino (IP) en pacientes con carcinoma neuroendocrino avanzado del sistema digestivo. Entre los 170 pacientes incluidos (edad media [rango], 64 [29-75] años; 117 [68,8%] varones), la mediana de supervivencia global fue de 12,5 meses en el grupo EP y de 10,9 meses en el grupo IP (HR, 1,04; IC del 90%, 0,79-1,37; P = 0,80). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 (IC del 95%, 4,1-6,9) meses en el grupo EP y de 5,1 (IC del 95%, 3,3-5,7) meses en el grupo IP (HR, 1,06; IC del 95%, 0,78-1,45). Un análisis de subgrupos de la supervivencia global demostró que el EP produjo una supervivencia global más favorable en pacientes con enterocolitis necrotizante poco diferenciada de origen pancreático (HR, 4,10; IC del 95%, 1,26-13,31). Los eventos adversos de grado 3 y 4 comunes en los grupos EP vs IP fueron neutropenia (91,5% vs 53,7% pacientes), leucocitopenia (61,0% vs 30,5% pacientes) y neutropenia febril (26,8% vs 12,2% pacientes).*

203

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Etoposide and Cisplatin versus Irinotecan and Cisplatin as the First-Line Therapy for Patients with Advanced, Poorly Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Randomized Phase 2 Study. Zhang, P. et. al. (2020). *Estudio clínico fase 2 que comparó la eficacia y toxicidad de etopósido y cisplatino (EP) e irinotecán y cisplatino (IP) como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma neuroendocrino gastroenteropancreático avanzado y pobremente diferenciado. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta objetiva (ORR). Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y las toxicidades.*

El tamaño planificado de la población del estudio fue de 144 pacientes, pero la inscripción se terminó antes de tiempo en 66 pacientes porque el análisis prematuro encontró respuestas similares en los 2 brazos de tratamiento. La ORR de los brazos EP e IP fueron del 42,4% (14 de 33 pacientes). La eficacia fue similar para carcinoma neuroendocrino de células pequeñas con EP o IP (63,2% y 61,5%, respectivamente; $P = 0,61$), mientras que la de IP fue ligeramente mejor en pacientes con carcinoma neuroendocrino de células no pequeñas (30% frente a 14,3%; $P = 0,42$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,4 meses y 5,8 meses, respectivamente, para los brazos EP e IP ($P = 0,81$), y la mediana de supervivencia global fue de 11,3 meses y 10,2 meses, respectivamente, para los brazos EP e IP ($P = 0,37$). La incidencia de neutropenia de grado 3/4 fue significativamente mayor en el grupo EP en comparación con el grupo IP (45,4% frente a 12,1%; $P = 0,002$). La toxicidad no hematológica fue relativamente leve y más frecuente en el grupo IP en comparación con el grupo EP (54,5% frente a 18,2%; $P = 0,001$). No se notificaron muertes relacionadas con la toxicidad.

Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepatobiliary tract and pancreas. Iwasa, S. et. al. (2010). *Revisaron en base de datos propia desde octubre de 1995 hasta enero de 2009 y examinaron retrospectivamente los datos clínicos de pacientes con carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado irreseccable o recurrente originado en el tracto hepatobiliar y el páncreas, que recibieron quimioterapia combinada con cisplatino y etopósido como tratamiento de primera línea. El régimen de quimioterapia consistió en cisplatino 80 mg/m² administrado por vía intravenosa el día 1 y etopósido 100 mg/m² por vía intravenosa los días 1-3, repetido cada 3-4 semanas. Se trató a 21 pacientes con este régimen de quimioterapia combinada. El sitio del tumor primario fue el hígado en 2 pacientes, la vesícula biliar en 8 pacientes, el páncreas en 10 pacientes y la ampolla de Vater en 1 paciente. Aunque no se obtuvieron respuestas completas, 3 pacientes tuvieron respuestas parciales, lo que resultó en una tasa de respuesta general del 14%. La supervivencia libre de progresión media fue de 1,8 meses y la supervivencia general media fue de 5,8 meses. Los principales eventos adversos fueron mielosupresión y toxicidades gastrointestinales, con neutropenia de grado 3 o 4 (90%), náuseas (33%) y anorexia (24%).*

En consecuencia, la Sala recomienda aprobar la inclusión en el listado UNIRS de Cisplatino en: **“Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares”**. Se recomienda aprobar con la siguiente información:

Indicaciones:

204

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos del tracto digestivo (gastroenteropancreáticos) o extrapulmonares.

Dosificación y grupo etario:

Cisplatino (60 mg/m²/día 1) cada 3 semanas.

Cisplatino (25 mg/m²/días 1 a 3) cada 3 semanas.

Grupo etario propuesto:

- Pacientes con tumores neuroendocrinos, grado 3 bien diferenciados.
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada/metastásica con biología favorable (irreseccable con carga tumoral clínicamente significativa o evidencia de progresión de la enfermedad).
- Pacientes con tumores extrapulmonares mal diferenciados: carcinoma neuroendocrino carcinoma de células grandes o pequeñas neoplasia mixta neuroendocrina-no neuroendocrina.

Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en pacientes:

- Con hipersensibilidad al principio activo u otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los excipientes;
- Con disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) – cisplatino es nefrotóxico;
- Con deshidratación (es necesaria una pre- y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave);
- Con mielosupresión;
- Con deterioro auditivo– cisplatino es neurotóxico (en particular ototóxico);
- Con neuropatía causada por cisplatino;
- En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla;
- En periodo de lactancia y estado de embarazo.

Durante el tratamiento, deben realizarse análisis periódicos de la función sanguínea.

Precauciones y advertencias:

Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración IV, agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

El control y gestión apropiados del tratamiento y sus complicaciones sólo podrán ser

205

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos:

- función renal;
- función hepática;
- función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas);
- electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino.

Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:

- Creatinina sérica < 130 $\mu\text{mol/l}$ resp. 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Número de leucocitos > 4.000/ μl resp. > 4,0 x 10⁹/l
- Plaquetas > 100.000/ μl resp. > 100 x 10⁹/l
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. La diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento con cisplatino reduce el riesgo de nefrotoxicidad. Una excreción urinaria de 100 ml/hora o superior tiende a disminuir al mínimo la nefrotoxicidad por cisplatino. Para ello es preciso prehidratar con 2 litros de una solución IV apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 mL/m²/24 horas). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

Neuropatías

Se han descrito casos graves de neuropatías.

Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse a través de parestesia, arreflexia y una pérdida propioceptiva y una sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse un examen neurológico a intervalos regulares.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por el cisplatino.

Ototoxicidad

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m² de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición

206

Acta No. 28 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. Se recomienda realizar un seguimiento a largo plazo en esta población. La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral, y tiende a ser más frecuente y grave con la repetición de las dosis. Sin embargo, en raras ocasiones tras la dosis inicial de cisplatino se ha descrito sordera. La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Deben realizarse pruebas audiométricas antes y durante el tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular.

También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento.

Fenomenos alérgicos

Al igual que otros productos basados en platino, pueden darse reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafiláticas) que aparecen en la mayoría de casos durante la perfusión y requieren una interrupción de la misma y un tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos, adrenalina y/o glucocorticoides). Se han descrito reacciones cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los componentes de platino.

Función hepática y fórmula hematológica

Debe controlarse la función hepática y la fórmula hematológica a intervalos regulares.

Potencial carcinogénico

Raramente se ha observado en humanos el desarrollo de leucemia aguda de manera coincidente con el uso de cisplatino. En estos casos, cisplatino fue administrado generalmente en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Cisplatino es mutagénico en bacterias y produce alteraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales. Es posible la carcinogenicidad, aunque no se haya demostrado. Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones.

Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden tener lugar reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión para posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Se desconoce por el momento un tratamiento para las reacciones por extravasación.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas. En casos de extravasación:

1. finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;

2. no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9%.

ADVERTENCIA

Este agente citostático tiene una toxicidad más marcada que la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplásica.

La toxicidad renal que es ante todo acumulativa, es grave y requiere precauciones particulares durante la administración.

La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Pueden experimentarse náuseas y vómitos intensos que requieran un tratamiento antiemético.

A menudo después de la administración de cisplatino se producen náuseas, vómitos y diarrea. Estos síntomas desaparecen en la mayoría de pacientes después de 24 horas. Pueden continuar náuseas y anorexia menos graves hasta siete días después del tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede ser efectiva para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos. La pérdida de líquidos por vómitos y diarrea debe ser compensada.

Deberá supervisarse detenidamente la ototoxicidad, la mielosupresión y las reacciones anafilácticas.

Cisplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Otras sustancias antineoplásicas han demostrado ser carcinogénicas y esta posibilidad debe tenerse en cuenta en un uso a largo plazo del cisplatino.

Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.

Cisplatino contiene sodio

Este medicamento contiene 35,4 mg de sodio en cada envase de 10 ml equivalente a 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 177 mg de sodio en cada envase de 50 ml equivalente a 8,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 354 mg de sodio en cada envase de 100 ml equivalente a 17,7 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes administrados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. También se han notificado casos de aparición tardía meses/años después de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100 a <1/10); poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); raras (1/10.000 a 1/1.000); muy raras (1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección ^a
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
	Muy raras	Reacción anafilactoide ^b

209

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos de metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
	No conocidas	Deshidratación, hipocalemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal ^c , alteración renal tubular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección ^d
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de encimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.

b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmos, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de EA.

c: Elevaciones en BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.

d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del siguiente enlace: <https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/ingresofv.jsp>

Interacciones:

Sustancias nefrotóxicas:

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.e. cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p.e. aminoglucósidos) potenciarán los efectos tóxicos del cisplatino en estos órganos. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, por ejemplo agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede ser reducida.

La toxicidad renal de ifosfamidas puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

Medicamentos excretados por vía renal:

Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio.

La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfipirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas.

Sustancias ototóxicas:

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p.ej. aminoglicósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m², cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

La ifosfamida puede aumentar la pérdida auditiva debido al cisplatino.

Vacunas inactivas:

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal. En vista del riesgo de enfermedades generalizadas

se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible.

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.

Anticoagulantes orales:

El uso simultáneo de anticoagulantes orales, tales como cumarínicos/warfarina, requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:

El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas pueden enmascarar síntomas de ototoxicidad (tales como mareo y tinnitus).

Agentes anticonvulsivos:

En pacientes a los que se les administra cisplatino y anticonvulsivantes, los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína) pueden disminuir y llegar a ser potencialmente subterapéuticos. Esto se debe posiblemente a la disminución de la absorción y/o el aumento del metabolismo. En estos pacientes, se deben monitorizar los niveles séricos de los anticonvulsivantes y realizar ajustes de dosis según sea necesario.

Combinación piridoxina + altretamina:

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

Paclitaxel:

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad.

Otros:

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino.

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino.

Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

3.9.9. BEVACIZUMAB

Radicado : 20231340870

Fecha : 27/12/2023

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia

Solicitud: Mediante radicado No: 202324002761111 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo Bevacizumab, forma farmacéutica: Solución inyectable, Solución concentrada para infusión y concentración: 400 mg, 25 mg, 100 mg.

Indicaciones:

Indicaciones Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con **carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente**: Bevacizumab agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de **primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable**. Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con **CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico** en combinación con interferón alfa-2a (INF). Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los **pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito- reducción y estadio IV**. Bevacizumab en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecan más paclitaxel, está indicado como **tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico**.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de Bevacizumab en: "Uso en gliomas de alto y bajo grado recurrentes".

El interesado incluye, dentro de su información, el concepto emitido en el Acta No. 3 del 2018, numeral 3.3.1, en el que la Sala llamó a revisión de oficio todos los productos con el principio activo bevacizumab para retirar la indicación de glioblastoma multiforme, debido a un balance riesgo/beneficio desfavorable.

Asimismo, el interesado reconoce que "ningún estudio de bevacizumab en pacientes con glioblastoma recurrente ha demostrado una mejora en la supervivencia" (folio 25). Entre sus soportes, se incluyen los trabajos de los autores Su DongPo et al., China – 2022, Xing Ren et al., 2021, y Xiaohong Xie et al., China 2023 (metaanálisis). En todos ellos se concluye que el producto logra un incremento en la sobrevida libre de progresión, pero no en la sobrevida global. El estudio de Wolfgang Wick et al., 2023, tampoco logró demostrar beneficios en la sobrevida global.

214

Acta No. 28 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo anterior, la Sala no encuentra justificación para modificar lo conceptuado en el Acta No. 3 del 2018, numeral 3.3.1, dado que la información presentada muestra que, si bien hay mejoría en la sobrevida libre de progresión, no puede afirmarse lo mismo sobre el desenlace principal de sobrevida global, y por ende, sobre el pronóstico real de los pacientes con la condición referida. En consecuencia, la Sala recomienda negar la inclusión en el listado UNIRS de bevacizumab en *“Uso en gliomas de alto y bajo grado recurrentes”*.

Siendo las 16:00 del día 03 de diciembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual