

Contenido	
ACTA No. 10 DE 2025 Cuarta parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS.....	3
3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica.....	3
3.1.5.1 ACROL® 100 mg.....	3
3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia.....	5
3.1.7.1 LAMOTRIGINA 25 MG TABLETAS DISPERSABLES	5
3.1.7.2 LAMOTRIGINA 100 MG TABLETAS DISPERSABLES	6
3.1.7.3 LAMOTRIGINA 50 MG TABLETAS DISPERSABLES	7
3.1.9 Modificación de dosificación y posología.....	7
3.1.9.1 KADCYLA® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 100MG/VIAL	7
KADCYLA® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 160MG/VIAL.....	7
3.1.9.2 TALCID® COMPRIMIDOS MASTICABLES 500 MG	24
TALCID® SUSPENSION	24
3.1.9.3 PURINETHOL 50 MG.....	27
3.1.9.4 VITRAKVI® CAPSULAS DE 100 mg.....	42
VITRAKVI® SOLUCION ORAL DE 20 mg/mL	42
3.1.11 Modificación de condición de venta	53
3.1.11.1 B-VIT CAPSULA.....	53
3.4 ACLARACIONES	54
3.4.1 FERRO F GRADUMET	54

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 10 DE 2025 Cuarta parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 25, 26, 29, 30 DE SEPTIEMBRE Y 01, 02, 03 DE OCTUBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 ACROL® 100 mg

Expediente : 20219434
Radicado : 20211293270 / 20251098276
Fecha : 11/04/2025
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene flecainida acetato 100 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones:

- Tratamiento y prevención de recurrencias de trastornos del ritmo ventricular documentados, sintomáticos e incapacitantes, en ausencia de deterioro confirmado de la función ventricular izquierda y/o enfermedad coronaria demostrada. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y realizar monitorización ECG.
- Prevención de recurrencias de taquicardias supraventriculares documentadas cuando se establece la necesidad de tratamiento y en ausencia de deterioro de la función ventricular izquierda.
- Prevención de descargas eléctricas cardíacas en determinados pacientes con desfibriladores implantables.

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211293270 / 20251098276 el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario, para el medicamento Acrol® 100 mg cápsula dura de liberación prolongada, principio activo flecainida acetato, en las indicaciones: *“Tratamiento y prevención de recurrencias de trastornos del ritmo ventricular documentados, sintomáticos e incapacitantes, en ausencia de deterioro confirmado de la función ventricular izquierda y/o enfermedad coronaria demostrada. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y realizar monitorización ECG.*

·Prevención de recurrencias de taquicardias supraventriculares documentadas cuando se establece la necesidad de tratamiento y en ausencia de deterioro de la función ventricular izquierda. ·Prevención de descargas eléctricas cardíacas en determinados pacientes con desfibriladores implantables”.

El interesado allega 15 publicaciones, de las cuales 4 incluyeron forma de liberación controlada:

- **Estudio (*Safety of a controlled-release flecainide acetate formulation in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation in outpatients. Aliot et al (2003)*), multicéntrico abierto, de un solo brazo, realizado en Bélgica, Francia, Italia y España que incluyó 227 pacientes ambulatorios con fibrilación auricular paroxística (FAP), que recibieron una formulación de liberación controlada de acetato de flecainida de 200 mg de administración una vez al día (producto de origen francés). Su objetivo fundamental fue evaluar la seguridad del medicamento y de manera secundaria efectos electrofisiológicos. Los autores reportan los siguientes resultados: La bradicardia (13,2 %; n = 129) y las extrasístoles ventriculares (10,6 %; n = 104) fueron los efectos proarrítmicos identificados con mayor frecuencia. El bloqueo auriculoventricular (4,0%), la taquicardia supraventricular (2,2%), el bloqueo de rama (1,8%) y la fibrilación auricular (1,3%) fueron los eventos adversos cardíacos relacionados con el fármaco más frecuentes. La tasa estimada de éxito del tratamiento fue del 74% (IC del 95%: [68%; 80%]) y la incidencia de episodios de FAP disminuyó del 28,6% al 11,0% ($p < 0,0001$).**
- **Estudio (*Beneficial Effect of Flecainide Controlled Release on the Quality of Life of Patients with Atrial Fibrillation-the REFLEC-CR Study*) observacional, prospectivo y multicéntrico realizado en Grecia, que evaluó el efecto del tratamiento oral con flecainida de liberación controlada (medicamento comercializado por Winmedica SA. en Grecia) en la calidad de vida y adherencia terapéutico en 679 pacientes con fibrilación auricular durante un período de 12 semanas. En la publicación se reportan los siguientes resultados: El efecto en la calidad de vida se evaluó mediante la escala de gravedad de la fibrilación auricular de la Sociedad Cardiovascular Canadiense (CCS-SAF). La flecainida CR produjo una reducción significativa de la puntuación CCS-SAF al final del estudio, en comparación con el valor inicial (media [DE]= 1.32 [0.57] frente a 1.64 [0.73], $p < 0.0001$); sin embargo, los autores señalan que la evaluación de la calidad de vida en pacientes con FA no está completamente estandarizada y es propensa a la subjetividad, ya que no existe evidencia documentada de la relación entre el mantenimiento del ritmo sinusal y la calidad de vida. Adicionalmente, informa que la adherencia al tratamiento con flecainida CR fue del 93.6%.**
- **Estudio (*Pharmacodynamic Equivalence of Two Flecainide Acetate Formulations in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation by QRS Analysis of***

Ambulatory Electrocardiogram) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y con doble simulación realizado en Francia, que evaluó la equivalencia de los efectos farmacodinámicos de dos formulaciones de acetato de flecainida (un grupo recibió 100 mg de liberación inmediata cada/12 horas y el otro, recibió 200 mg de liberación controlada por día, que incluyó 48 pacientes con FAP. Los autores concluyen equivalencia farmacodinámica de las dos formulaciones.

- Estudio (*Pharmacokinetics and electrocardiographic effects of a new controlled release form of flecainide acetate: Comparison with the standard form and influence of the CYP2D6 polymorphism*) descriptivo con diseño cruzado, aleatorizado que evaluó la farmacocinética de dosis única y repetida, los efectos electrocardiográficos y la influencia de la actividad de CYP2D6 de una nueva formulación de liberación controlada de acetato de flecainida en comparación con la formulación de liberación inmediata, que incluyó 24 voluntarios sanos.

La Sala encuentra que existe evidencia de la eficacia y seguridad de flecainida por vía oral en tableta de liberación convencional en las indicaciones solicitadas, las cuales fueron aprobadas por la Sala; sin embargo, considera que la información clínica allegada para soportar la nueva forma farmacéutica es insuficiente para demostrar eficacia y seguridad del medicamento de la referencia, por cuanto no es claro que este medicamento haya sido el utilizado en los estudios allegados, ni que se haya demostrado su equivalencia con alguno de ellos.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica organizada y actualizada que demuestre la eficacia y seguridad de flecainida en forma de liberación prolongada para uso oral en las indicaciones solicitadas y evidencia que el medicamento de la referencia sea equivalente al utilizado en los estudios clínicos. Adicionalmente, dado que la posología recomendada en la literatura sugiere iniciar en algunos casos con 50 mg cada 12 horas y ajustar progresivamente la dosis según respuesta, resulta inconveniente no disponer de presentación de 50 mg ante la imposibilidad de fraccionar la presentación de 100 mg liberación prolongada.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 LAMOTRIGINA 25 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20230735
Radicado : 20221122544 / 20241243427 / 20251096474
Fecha : 19/09/2024
Interesado : Torrent Pharmaceuticals Limited
Fabricante : Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 25 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024012304 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.37, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance al Radicado con número 20251096474, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.37, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo*, código PK-13-027, para el producto Lamitor® Lamotrigina 25 mg tabletas dispersables frente al producto de referencia Lamictal® (Lamotrigina 25 mg tabletas dispersables), fabricado por con domicilio en Torrent Pharmaceuticals Limited (India), para un tamaño de lote de 150.000 Tabletas del lote CY283002.

3.1.7.2 LAMOTRIGINA 100 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20231032
Radicado : 20221125309 / 20241240053 / 20251096367
Fecha : 17/09/2024
Interesado : Torrent Pharmaceuticals Limited
Fabricante : Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 100 mg de lamotrigina
Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024012296 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.38, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance al Radicado con número 20251096367, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.38, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo*, código PK-13-029, para el producto Lamitor® Lamotrigina 100 mg tabletas dispersables frente al producto de referencia Lamictal® (Lamotrigina 100 mg tabletas dispersables), fabricado por con

domicilio en Torrent Pharmaceuticals Limited (India), para un tamaño de lote de 150.000Tabletas del lote CY303002.

3.1.7.3 LAMOTRIGINA 50 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20231174
Radicado : 20221127645 / 20241242840 / 20251096360
Fecha : 19/09/2024
Interesado : Torrent Pharmaceuticals Limited
Fabricante : Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: Tableta dispersable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024012605 emitido mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.39, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el alcance al radicado con número 20251096360, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte numeral 3.1.7.39, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo*, código PK.13-028, para el producto Lamitor® Lamotrigina 50mg tabletas dispersables frente al producto de referencia Lamictal® (Lamotrigina 50mg tabletas dispersables), fabricado por con domicilio en Torrent Pharmaceuticals Limited (India), para un tamaño de lote de 1.500.000Tabletas del lote CY293001.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 KADCYLA® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 100MG/VIAL KADCYLA® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 160MG/VIAL

Expediente : 20058197
20064940
Radicado : 20211250424
20211250506
Fecha : 25/11/2021

Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada vial contiene 100 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina

Cada vial contiene 160 mg con polvo para concentrado para solución para infusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Carcinoma de mama metastásico (CMm)

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2- positivo localmente avanzado o metastásico irresecable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.

Cáncer de mama incipiente (CMI)

Kadcyla, en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio basado en taxano y terapia dirigida contra HER2.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Dosificación / posología
- Contraindicaciones
- Precauciones y advertencias
- Interacciones
- Reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcylla (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. Kadcylla debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcylla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH) o de hibridación in situ con fluorescencia (FISH).

Kadcylla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en infusión intravenosa (i.v.). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida.

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcylla es de 3,6 mg/kg administrados en infusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administrará en una infusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la infusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Si el paciente toleró bien las infusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcylla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante las infusiones y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de infusión de Kadcylla debe reducirse, o se interrumpirá la infusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión. Se suspenderá Kadcylla en caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable.

Los pacientes con CMI deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos, a no ser que se produzca una recidiva del cáncer o aparezca toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la infusión más reciente.

Modificación de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyła, según las pautas que se presentan en las tablas 1 y 2. La dosis de Kadcyła no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción posológica

Pauta de reducción posológica	Dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

Tabla 2 Pautas de modificaciones de la dosis de Kadcyła

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Pautas para la modificación de la dosis en el CMM		
Aminotransferasa (AST o ALT) elevada	Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times$ LSN)	Tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN)	No administrar Kadcyła hasta que la AST la ALT o ambas alcancen un grado ≤ 2 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($>20 \times$ LSN)	Suspender el tratamiento con Kadcyła.
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN)	No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN)	No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($>10 \times$ LSN)	Suspender el tratamiento con Kadcyła.
Lesión hepática inducida por fármacos	Aminotransferasas séricas $>3 \times$ LSN y bilirrubina total concomitante $>2 \times$ LSN	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyła en ausencia de otra posible causa de la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis hepáticas y medicación administrada concomitantemente).
Hiperplasia nodular regenerativa	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyła.
Trombocitopenia	Grado 3 (25.000 a $<50.000/\text{mm}^3$)	No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 4 ($<25.000/\text{mm}^3$)	No administrar Kadcyła hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel.
Disfunción del ventrículo izquierdo	ICC sintomática	Suspender el tratamiento con Kadcyła.
	FEVI $<40\%$	No administrar Kadcyła. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $<40\%$, suspender el tratamiento con Kadcyła.
	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución ≥ 10 puntos	No administrar Kadcyła. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta alcanzar valores en el margen de 10 puntos

	porcentuales respecto al valor inicial	porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcyly.
	FEVI de 40% a $\leq 45\%$ y disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	Proseguir el tratamiento con Kadcyly. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
	FEVI $> 45\%$	Proseguir el tratamiento con Kadcyly.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI o neumonitis)	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyly.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar Kadcyly hasta alcanzar un grado ≤ 2 .
Pautas para la modificación de la dosis en el CMI		
Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada	Grado 2-3 ($> 3,0$ a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar Kadcyly hasta que la ALT alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($> 20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender el tratamiento con Kadcyly.
Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada	Grado 2 ($> 3,0$ a $\leq 5 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar Kadcyly hasta que la AST alcance un grado ≤ 1 , y entonces tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar Kadcyly hasta que la AST alcance un grado ≤ 1 , y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 ($> 20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender el tratamiento con Kadcyly.
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total $> 1,0$ a $\leq 2,0 \times$ LSN el día de tratamiento programado	No administrar Kadcyly hasta que la bilirrubina total alcance un valor $\leq 1 \times$ LSN, y entonces reducir la dosis en un nivel.
	Bilirrubina total $> 2 \times$ LSN en cualquier momento	Suspender el tratamiento con Kadcyly.
Hiperplasia regenerativa nodular	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyly.
Trombocitopenia	Grado 2-3 el día de tratamiento programado (25.000 a $< 75.000/\text{mm}^3$)	No administrar Kadcyly hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces tratar con el mismo nivel de dosis. Si el paciente requiere retrasar 2 veces el tratamiento debido a una trombocitopenia, se debe plantear la reducción de la dosis en un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento $< 25.000/\text{mm}^3$	No administrar Kadcyly hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y entonces reducir la dosis en un nivel.

Disfunción del ventrículo izquierdo	FEVI <45%	No administrar Kadcyła. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <45%, suspender el tratamiento con Kadcyła.
	FEVI de 45% a <50% y disminución ≥10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	No administrar Kadcyła. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI sigue siendo <50% y no se ha recuperado hasta alcanzar valores <10 puntos porcentuales respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcyła.
	FEVI de 45% a <50% y disminución <10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	Proseguir el tratamiento con Kadcyła. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
	FEVI ≥50%	Proseguir el tratamiento con Kadcyła.
	Insuficiencia cardíaca	ICC sintomática, DSVI de grado 3-4 o insuficiencia cardíaca de grado 3-4, o insuficiencia cardíaca de grado 2 acompañada de FEVI <45%
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar Kadcyła hasta la resolución hasta un grado ≤2.
Toxicidad pulmonar	Neumopatía intersticial o neumonitis	Suspender definitivamente el tratamiento con Kadcyła.
Neumonitis relacionada con la radioterapia	Grado 2	Suspender Kadcyła si no se resuelve con tratamiento convencional.
	Grado 3-4	Suspender el tratamiento con Kadcyła.

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con Kadcyła.

Pautas posológicas especiales

Uso en geriatría

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

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcyła en niños y adolescentes (<18 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyła en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Kadcyly no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyly.

Nuevas contraindicaciones:

Kadcyly está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o a cualquier ingrediente de la fórmula, incluyendo cualquier ingrediente no medicinal o componente del envase.

Nuevas precauciones y advertencias

Los pacientes tratados con Kadcyly han de presentar un estado tumoral HER2-positivo evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En ensayos clínicos con Kadcyly se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonitis, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal. Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcyly en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonitis, excepto en el caso de la neumonitis por radiación en el tratamiento adyuvante, en cuyo caso se debe suspender permanentemente Kadcyly en los casos de grado ≥ 3 o de grado 2 que no respondan al tratamiento convencional.

Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado, a enfermedades concomitantes, y que reciben concomitantemente radioterapia pulmonar pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de aumentos asintomáticos de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcyly en ensayos clínicos. Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcyly. En pacientes tratados con Kadcyly en ensayos clínicos, se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a una lesión hepática inducida por

fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcyra. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*.

Kadcyra no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyra en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN. Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcyra. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcyra si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Kadcyra no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyra.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyra corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda <40% en pacientes tratados con Kadcyra; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcyra y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses).

En un estudio de observación (BO39807) en condiciones reales de pacientes con CMM que presentaban al inicio una FEVI del 40-49%, se observaron eventos de disminución de la FEVI >10% respecto al inicio o de ICC en aproximadamente el 22% de los sujetos. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcyra a pacientes con CMM con una FEVI baja solo se tomará tras evaluar rigurosamente los beneficios y los riesgos; en estos pacientes, se debe vigilar estrechamente la función cardíaca.

En Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el uso de Kadcylla en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcylla en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado RRI, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con Kadcylla debe interrumpirse en pacientes que sufran RRI graves. El tratamiento con Kadcylla debe suspenderse permanentemente en caso de RRI potencialmente mortales.

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcylla se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso.

Hemorragia

Con el tratamiento con Kadcylla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional.

Trombocitopenia

En ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/ mm^3), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente la cifra de plaquetas mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/ mm^3) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcylla se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/ mm^3) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcylla se recomienda controlar la cifra de plaquetas. Se han notificado casos raros de trombocitopenia grave y prolongada

(trombocitopenia de grado ≥ 3 con una duración superior a 90 días) con Kadcyly. En la mayoría de estos casos, los pacientes recibían concomitantemente trombopoyetina humana recombinante (rhTPO). No se ha estudiado el uso de Kadcyly en pacientes con una cifra de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcyly hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Neurotoxicidad

En ensayos clínicos de Kadcyly se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcyly se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos de Kadcyly se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la infusión— fueron en general leves, y se observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la infusión. En el contexto de uso desde la autorización de comercialización, se han observado casos muy raros de lesión o necrosis epidérmica después de la extravasación. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcyly. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la infusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Kadcyly puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que se han notificado reacciones adversas como fatiga, dolor de cabeza, mareos y visión borrosa. Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten reacciones relacionadas con la perfusión (sofocos, escalofríos, dificultad para respirar, presión arterial baja o taquicardia) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones con capacidad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciban Kadcyly y durante al menos 7 meses después de administrar la última dosis de Kadcyly.

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Kadcylla en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcylla.

El trastuzumab, un componente de Kadcylla, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, en embarazadas que recibieron trastuzumab. Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcylla que inhibe los microtúbulos, sea teratogéno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcylla a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcylla, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Kadcylla durante el parto.

Lactancia

Se ignora si Kadcylla se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcylla sufran reacciones adversas graves, las pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla; 7 meses después de recibir la última dosis de Kadcylla, las pacientes pueden amamantar a sus hijos.

Uso en pediatría

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

Uso en geriatría

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes ≥ 75 años.

Insuficiencia renal

Véase en *Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales*.

Insuficiencia hepática

Véase. en *Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales*.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Kadcylla (trastuzumab emtansina) en humanos. Estudios de metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1, el componente citotóxico de Kadcylla (trastuzumab

emtansina), se metaboliza principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por P450 in vitro. Se debe tener precaución al administrar Kadcyly conjuntamente con inhibidores potentes de CYP3A.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) con Kadcyly debido al posible aumento de la exposición a la DM1 y su toxicidad. Considere un medicamento alternativo con un potencial nulo o mínimo para inhibir el CYP3A4. Si el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 es inevitable, considere retrasar el tratamiento con Kadcyly hasta que los inhibidores potentes del CYP3A4 hayan desaparecido de la circulación (aproximadamente 3 vidas medias de eliminación de los inhibidores) cuando sea posible. Si se coadministra un inhibidor potente del CYP3A4 con Kadcyly

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Cáncer de mama metastásico

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en 1.871 pacientes en ensayos clínicos. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 3) se enumeran por clase de órganos y sistemas afectados del MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

Tabla 3 Reacciones adversas en pacientes tratados con Kadcyly en ensayos clínicos

Reacción adversa (MedDRA) Clase de órganos y sistemas	Kadcyly		
	Todos los grados (%) n = 1871	Grado 3-5 (%) n = 1871	Categoría de frecuencia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
<i>Trastornos cardíacos</i>			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
<i>Trastornos oculares</i>			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrimación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
<i>Infecciones e infestaciones</i>			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente

Reacción adversa (MedDRA) Clase de órganos y sistemas	Kadcyla		
	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871	Categoría de frecuencia
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonía	0,7	0,1	Poco frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤0,1	Frecuente
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 4 Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
ASAT elevada	98	8	<1
ALAT elevada	82	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	85	14	3
Hemoglobina disminuida	63	54	1
Recuento de neutrófilos disminuido	41	4	<1
Potasio			
Potasio disminuido	35	3	<1

Cáncer de mama incipiente

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en 740 pacientes con CMI en el estudio BO27938 KATHERINE. Las reacciones adversas registradas en el estudio KATHERINE (tabla 5) se enumeran por categoría del MedDRA de órganos y sistemas afectados. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

Tabla 5 Reacciones adversas en pacientes tratados con Kadcyly en el estudio BO27938 (KATHERINE)

Reacción adversa (MedDRA) Categoría de órganos y sistemas	Kadcyly		
	Todos los grados (%) n = 740	Grado 3-5 (%) n = 740	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	28,6	5,7	Muy frecuente
Anemia	10,1	1,1	Muy frecuente
Neutropenia	8,2	1,4	Frecuente
Trastornos cardiacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	3,0	0,5	Frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo aumentado	5,5	0	Frecuente
Sequedad ocular	4,5	0	Frecuente
Visión borrosa	3,9	0	Frecuente
Conjuntivitis	3,5	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	41,6	0,5	Muy frecuente
Estreñimiento	16,9	0,1	Muy frecuente
Estomatitis	15,1	0,1	Muy frecuente
Vómitos	14,7	0,5	Muy frecuente
Sequedad de boca	13,5	0,1	Muy frecuente
Diarrea	12,3	0,8	Muy frecuente
Dolor abdominal	10,7	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	4,5	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	49,1	1,1	Muy frecuente
Pirexia	10,4	0	Muy frecuente
Escalofríos	5,3	0	Frecuente
Edema periférico	3,9	0	Frecuente
Astenia	0,4	0	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Hiperplasia regenerativa nodular	0,3	0,3	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	2,7	0,4	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	1,6	0	Frecuente
Neumonitis por radiación	1,6	0,3	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	10,4	0,4	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	32,6	1,6	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	8,2	0	Frecuente
Bilirrubina en sangre elevada	6,6	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	6,8	1,2	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	29,5	0,7	Muy frecuente
Artralgia	27,3	0,1	Muy frecuente
Mialgia	15,3	0,4	Muy frecuente

Reacción adversa (MedDRA)	Kadcyla		
Categoría de órganos y sistemas	Todos los grados (%) n = 740	Grado 3-5 (%) n = 740	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,2	0	Muy frecuente
Neuropatía periférica	27,7	1,6	Muy frecuente
Mareo	9,5	0,1	Frecuente
Disgeusia	7,7	0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	13,6	0	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	21,5	0	Muy frecuente
Tos	13,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	8,4	0,1	Frecuente
Neumonitis	0,9	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	7,0	0	Frecuente
Erupción	1,1	0	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	29,2	0,4*	Muy frecuente
Hipertensión	5,7	2,0	Frecuente

* Incluido un caso de hemorragia de grado 5.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el ensayo clínico BO27938 (KATHERINE).

Tabla 6 Alteraciones analíticas registradas en pacientes del estudio BO27938 (KATHERINE)

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticos			
Bilirrubina elevada	11	0	0
AST elevada	79	<1	0
ALT elevada	55	<1	0
Hematológicos			
Cifra de plaquetas reducida	51	4	2
Hemoglobina reducida	31	1	0
Cifra de neutrófilos reducida	24	1	0
Potasio			
Potasio reducido	26	2	<1

Experiencia poscomercialización No procede

Sobredosis

No se conoce ningún antídoto para sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis debe vigilarse estrechamente al paciente. Se han descrito casos de sobredosis con trastuzumab emtansina, la mayoría de las veces asociados con trombocitopenia, y ha habido un fallecimiento. En este caso de desenlace mortal, el paciente recibió incorrectamente una dosis de trastuzumab.

La Sala recuerda al interesado que las indicaciones para el producto de la referencia son:

Indicaciones:

Carcinoma de mama metastásico (CMm)

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2- positivo localmente avanzado o metastásico irreseccable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.

Cáncer de mama incipiente (CMI)

Kadcyla, en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio basado en taxano y terapia dirigida contra HER2.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

3.1.9.2 TALCID® COMPRIMIDOS MASTICABLES 500 MG TALCID® SUSPENSION

Expediente : 20056631
31088
Radicado : 20231057993
20231058078
Fecha : 8/03/2023
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 500 mg de hidrotalcita
Cada 100 mL de suspensión contienen 10 g de hidrotalcita

Forma farmacéutica:

Tableta
Suspensión oral

Indicaciones:

Antiácido, regulador de la acidez gástrica.

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:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- IPP versión 05 (basado en CCDS Versión 05), allegado mediante radicado No. 20231057993, 20231058078

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación y grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de IPP versión 05 (basado en CCDS Versión 05), allegada mediante Radicado No. 20231057993, 20231058078, para los medicamentos Talcid® comprimidos masticables 500 mg y Talcid® suspensión, principio activo hidrotalcita, en las indicaciones: *“Antiácido, regulador de la acidez gástrica”*.

Composición:

Cada tableta contiene 500 mg de hidrotalcita

Cada 100 mL de suspensión contienen 10 g de hidrotalcita

Forma farmacéutica:

Tableta

Suspensión oral

Indicaciones:

Antiácido coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos agudos generados por exceso en bebidas y comidas que se presentan ocasionalmente.

Nueva dosificación y grupo etario:

Forma de administración

Para uso oral.

Posología niños mayores de 12 años y adultos: para el alivio ocasional de síntomas derivados de la ingesta excesiva de alimentos y/o bebidas, se recomienda un uso ocasional por máximo de 5 días; si los síntomas persisten o reaparecen frecuentemente consulte a su médico

• 1-2 tabletas de 500 mg tres o cuatro veces al día.

• 10 ml de suspensión oral de 500 mg/5 ml tres o cuatro veces al día.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes
- Insuficiencia renal grave
- Hipofosfatemia
- Alcalosis
- Pacientes con apendicitis, obstrucción o inflamación intestinal, o sus síntomas, como dolor abdominal, retortijones, vientre hinchado, náuseas o vómitos.
- Pacientes con hemorragia gastrointestinal o rectal sin diagnosticar.

Nuevas precauciones y advertencias:

- En caso de uso prolongado por recomendación médica, se deben controlar regularmente los niveles de aluminio. No se debe superar un nivel de 40 mcg/L.

En pacientes con insuficiencia renal o con una dieta baja en fosfato, deben evitarse las dosis altas y la exposición prolongada deben ser evitadas. Si los síntomas persisten o sólo desaparecen parcialmente, consulte a su médico.

Interacciones

Talcid no debe tomarse simultáneamente con fármacos cuya absorción pueda verse afectada cuando se administran conjuntamente (es decir, glucósidos, tetraciclinas o derivados de quinolonas como ofloxacino, norfloxacin y ciprofloxacino y el quenodesoxicolato). En general, se recomienda administrar Talcid al menos 1-2 horas antes o después de la ingesta de otros fármacos o alimentos que contengan ácido (por ejemplo, vino, jugo de frutas, etc).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como con cualquier medicamento, debe consultarse a un médico en caso de embarazo o lactancia. Si bien los estudios farmacocinéticos han demostrado que los niveles de aluminio en sangre se mantienen dentro de los valores normales, Hidrotalcita debe utilizarse solo por periodos de tiempo breves durante el embarazo para minimizar la posible exposición al aluminio del feto.

Lactancia

Por lo general, las sustancias que contienen aluminio se excretan en la leche materna. No se dispone de datos sobre la excreción de Hidrotalcita en la leche materna, sin embargo, debido a la baja reabsorción enteral en la madre y el niño, no deben esperarse riesgos para la salud del recién nacido.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han observado efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Trastornos gastrointestinales

A dosis altas: heces blandas, aumento de la frecuencia de las deposiciones/diarrea y vómitos.

Frecuencia desconocida: estreñimiento.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas.

Sobredosis

No se han registrado casos de sobredosis con hidrotalcita.

Condición de venta: Venta sin fórmula médica.

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

3.1.9.3 PURINETHOL 50 MG

Expediente : 46262
Radicado : 20231042120 / 20231234197 / 20241336311
Fecha : 26/12/2024
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de mercaptopurina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Mercaptopurina se indica en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de leucemia aguda. Puede emplearse en la inducción de una remisión y, en particular, se indica en la terapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda. Mercaptopurina debe emplearse en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024021355 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 SEM numeral 3.1.9.5, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión CCDS_v25_Jul2023, allegado mediante radicado No. 20241336311
- Información para prescribir versión CCDS_v25_Jul2023, allegado mediante radicado No. 20241336311

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231042120 / 20231234197 / 20241336311 se presenta respuesta al Auto No. 2024021355 emitido mediante Acta No. 11 de 2024 SEM numeral 3.1.9.5 para mercaptopurina tableta por 50 mg (Purinethol®). En el mencionado Auto se solicitó “Allegar los soportes correspondientes que justifiquen el rango 50 - 75 mg/m² de superficie corporal al día propuesto, o ajustarlo así: para adultos y niños la dosis inicial habitual es de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 25 - 75 mg/m² de superficie corporal al día. Ajustar la indicación de acuerdo con lo aprobado: Mercaptopurina se indica en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de leucemia aguda. Puede emplearse en la inducción de una remisión y, en particular, se indica en la terapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda. Mercaptopurina debe emplearse en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica”.

En la respuesta el interesado manifiesta que se acoge al concepto y presenta inserto e información para prescribir ajustados información para prescribir versión CCDS_v25_Jul2023 allegados mediante Radicado.

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

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de mercaptopurina

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Mercaptopurina se indica en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de leucemia aguda. Puede emplearse en la inducción de una remisión y, en particular, se indica en la terapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena aguda. Mercaptopurina debe emplearse en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de la leucemia granulocítica crónica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

PURINETHOL® ES UN AGENTE CITOTÓXICO ACTIVO QUE SÓLO DEBE USARSE BAJO LAS INDICACIONES DE MÉDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE ESTE TIPO DE AGENTES.

Monitorización

Debido a que la 6 mercaptopurina es un potente mielosupresor, durante la inducción de la remisión se debe realizar hemogramas completos diariamente. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante la terapia.

Citotoxicidad y controles hematológicos

El tratamiento con Purinethol® produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Durante el tratamiento es necesaria una cuidadosa vigilancia de los parámetros hematológicos. Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que, ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. La mielodepresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Algunos pacientes con déficit congénito de actividad de la enzima TPMT son muy sensibles a los efectos mielosupresores de la 6-mercaptopurina y propensos a una rápida depresión de la médula ósea tras el inicio del tratamiento con 6-mercaptopurina. Este problema puede agravarse con la administración conjunta de principios activos que inhiben a la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para evaluar el déficit de TPMT, si bien no se ha demostrado que sean capaces de identificar a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, hace falta un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos. Generalmente se necesitan reducciones importantes de la dosis en pacientes con déficit de TPMT homocigótica para prevenir una mielodepresión potencialmente mortal.

Se ha notificado una posible relación entre la disminución de la actividad de TPMT y la presencia de leucemias y mielodisplasias secundarias en pacientes tratados con 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Se recomienda aumentar el control hematológico del paciente al cambiar entre diferentes formulaciones farmacéuticas de mercaptopurina.

Inmunodepresión

La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos. Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos.

En todos los casos, no deben administrarse vacunas con microorganismos vivos a pacientes en remisión hasta que se considere que el paciente es capaz de responder a la vacuna. El intervalo entre la interrupción de la quimioterapia y la recuperación de la capacidad de respuesta del paciente a la vacuna dependerá de la intensidad y el tipo de medicamentos inmunosupresores administrados, la enfermedad subyacente y otros factores.

No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y 6-mercaptopurina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la 6-mercaptopurina (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Durante la inducción de la remisión en la leucemia mielógena aguda, es posible que el paciente tenga que sobrevivir con frecuencia a un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante contar con instalaciones de apoyo adecuadas.

Puede ser necesario reducir la dosis de 6-mercaptopurina cuando este agente se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria sea la mielosupresión (ver Sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Agentes mielosupresores).

Toxicidad hepática

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica y deben vigilarse las pruebas de función hepática semanalmente durante el tratamiento. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Podría ser aconsejable un control más frecuente en aquellos pacientes con hepatopatía preexistente o que reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. Debe instruirse al paciente para que interrumpan inmediatamente el tratamiento con 6-mercaptopurina si se aprecia una ictericia.

Toxicidad renal

Cuando se induzca la remisión y se produzca una rápida lisis celular, se deben vigilar las concentraciones de ácido úrico en la sangre y la orina ante la posible aparición de hiperuricemia e hiperuricosuria, con el riesgo de una nefropatía causada por el ácido úrico. La hidratación y alcalinización de la orina pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones renales.

Insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática

Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática.

Se debe considerar una reducción de la dosis en estos pacientes y realizar un estrecho control de la respuesta hematológica.

Pancreatitis en el tratamiento no aprobado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Se ha notificado pancreatitis con una frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$ («frecuente») en pacientes tratados para la indicación no autorizada enfermedad inflamatoria intestinal.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo mercaptopurina, presentan un mayor riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino *in situ*. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial del trastorno linfoproliferativo.

Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se observaron aumentos de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en un paciente con carcinoma de células renales tratados con una dosis no especificada de 6-mercaptopurina y en pacientes con enfermedad renal crónica tratados a dosis de 0.4 a 1.0 mg/kg/día.

Por su efecto en el ácido desoxirribonucleico celular (ADN), la 6-mercaptopurina es potencialmente cancerígena y se debe considerar el riesgo teórico de carcinogénica con este tratamiento.

Se han documentado dos casos de aparición de leucemia no linfática aguda en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina, en combinación con otros medicamentos, para trastornos no neoplásicos.

Se ha informado de un solo caso en el que un paciente fue tratado por pioderma gangrenoso con 6-mercaptopurina y luego desarrolló leucemia no linfática aguda, pero no está claro si esto fue parte de la evolución natural de la enfermedad o si la 6-mercaptopurina jugó un papel causal.

Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con 6-mercaptopurina y múltiples agentes citotóxicos adicionales desarrolló leucemia mielógena aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con 6-mercaptopurina para la miastenia grave, una paciente mujer desarrolló leucemia mieloide crónica.

Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal* tratados con azatioprina (el profármaco de la 6-mercaptopurina) o con 6-mercaptopurina, con o sin tratamiento concomitante con anticuerpos contra el TNF (factor de necrosis tumoral) alfa. Este tipo infrecuente de linfoma de células T cursa agresivamente y suele ser mortal.

* La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una indicación para la que no se ha obtenido autorización

Síndrome de activación macrofágica.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a desarrollar la patología con el uso de 6-mercaptopurina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y el tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con 6-mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La administración de análogos de purina, azatioprina y mercaptopurina, puede interferir con la vía de la niacina, lo que puede conducir a una deficiencia de ácido nicotínico (pelagra). Se han comunicado pocos casos con el uso de azatioprina y mercaptopurina, especialmente en pacientes con EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Se debe considerar el diagnóstico de pelagra en un paciente que presenta una erupción pigmentada localizada (dermatitis); gastroenteritis (diarrea); o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo (demencia). Se debe iniciar la atención médica adecuada con suplementos de niacina/nicotinamida y se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la azatioprina.

Infecciones

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido tratamiento.

La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar pruebas serológicas para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas. Se han

notificado casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

Si el paciente es infectado durante el tratamiento deberán tomarse las medidas adecuadas, estas pueden incluir una terapia antimicrobiana adecuada y terapias de soporte.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia, de dosis convencionales de tratamiento con tiopurinas. Habitualmente necesitan una reducción de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15. La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en Hispanos, del 0.2% en Europeos y del 0% en Africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Población pediátrica

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina. La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los datos sobre la teratogenicidad de la 6-mercaptopurina en seres humanos son contradictorios. Los hombres y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta por lo menos tres meses después de recibir la última dosis. Los estudios realizados en animales indican la existencia de efectos embriotóxicos y embrioletales.

Embarazo

6-mercaptopurina no debe administrarse a pacientes embarazadas o que puedan estarlo sin una evaluación minuciosa de sus riesgos y beneficios.

Se ha demostrado que existe una transmisión considerable de mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico.

Se han notificado casos de nacimiento prematuro y bajo peso al nacer tras la exposición materna a 6-mercaptopurina. También se han notificado anomalías congénitas y abortos tras la exposición materna o paterna. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

Un informe epidemiológico más reciente sugiere que no aumenta el riesgo de nacimiento prematuro, bajo peso al nacer a término o anomalías congénitas en mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo.

Se recomienda vigilar a los recién nacidos de mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas o inmunológicas.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en el calostro y en la leche materna de mujeres que recibían tratamiento con azatioprina y, por tanto, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con mercaptopurina.

Fertilidad

Se desconoce el efecto del tratamiento de 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, pero se han dado casos de éxito de paternidad/maternidad tras recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia. Se ha descrito oligospermia profunda transitoria tras la exposición a 6-mercaptopurina en combinación con corticosteroides.

Se recomienda vigilar a los recién nacidos de mujeres expuestas a mercaptopurina durante el embarazo por si presentan alteraciones hematológicas o inmunológicas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos del efecto de Purinethol® sobre el rendimiento en conducción de vehículos o la capacidad de operar maquinaria. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del fármaco.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La principal reacción adversa al tratamiento con Purinethol® es la mielodepresión (supresión de la médula ósea) que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

Existe una falta de documentación clínica moderna acerca de la 6-mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de las reacciones adversas. Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas son estimadas: para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia, en función de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

Tabla de reacciones adversas

Los siguientes eventos se consideran reacciones adversas. Las reacciones adversas se presentan por Clasificación por grupos y sistemas y por orden 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones bacterianas y virales, infecciones asociadas a neutropenia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino <i>in situ</i> (ver sección 4.4).
	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias
	Frecuencia no conocida	Linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (una indicación no autorizada) cuando se usa en combinación con agentes anti-TNF (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Artralgia; exantema; fiebre medicamentosa
	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Edema facial
Trastornos metabólicos y nutricionales	Frecuentes	Anorexia
	Frecuencia no conocida	Hipoglucemia# Pelagra (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Nauseas; vómito; pancreatitis en la población de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (una indicación no autorizada), Estomatitis
	Raras	Ulceración bucal; pancreatitis (en las indicaciones autorizadas)
	Muy raras	Ulceración intestinal
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasis biliar; hepatotoxicidad
	Poco frecuentes	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad Eritema nodoso

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Oligospermia transitoria
---	-------	--------------------------

En la población pediátrica

Descripción de determinadas reacciones adversas

Trastornos hepatobiliares

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el ser humano. Los hallazgos histológicos en el ser humano han demostrado necrosis hepática y estasia biliar.

La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse con cualquier dosis, pero se produce con más frecuencia cuando se supera la dosis recomendada de 2.5 mg/kg de peso corporal al día o 75 mg/m² de superficie corporal al día.

La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección precoz de la toxicidad hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Esta suele ser reversible si se interrumpe la terapia con 6-mercaptopurina lo suficientemente pronto y no ha ocurrido daño hepático fatal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@aspenlatam.com.

Interacciones

Inhibidores de la xantina oxidasa

Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la 6-mercaptopurina sólo deben recibir el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina.

Anticoagulantes

Cuando se administren anticoagulantes orales conjuntamente con 6-mercaptopurina, se recomienda realizar un mayor control del CIN (Cociente Internacional Normalizado).

Deficiencia de TPMT:

Hay personas con déficit congénito de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y proclives a desarrollar depresión de la médula ósea después del inicio del tratamiento con

6-mercaptopurina. Individuos con una deficiencia hereditaria del enzima TPMT pueden ser extraordinariamente sensibles al efecto mielosupresor de la mercaptopurina y ser propensos a desarrollar una aplasia medular rápida tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina. Este problema podría exacerbarse por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha notificado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos.

Aproximadamente 0.3% (1:300) de los pacientes tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente 10 % de los pacientes tienen una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT y casi el 90% de las personas tienen una actividad de la enzima TPMT normal. Puede haber también un grupo de aproximadamente el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar déficit de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos de células sanguíneas.

Resistencia cruzada

Habitualmente existe resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

Hipersensibilidad

En el caso de los pacientes en los cuales se sospeche que anteriormente han presentado una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina, se recomienda no utilizar su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente presenta hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina mediante pruebas de alergología y que los resultados de las pruebas sean negativos para azatioprina. Puesto que la azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina, en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deberá evaluarse la hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Hay pocas pruebas que indiquen que la 6-mercaptopurina o su profármaco azatioprina sean eficaces en pacientes con el trastorno hereditario llamado déficit de la hipoxantina-guanina- fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). El uso de la 6-mercaptopurina o azatioprina no es recomendado en estos pacientes.

Exposición a la luz ultravioleta

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina son más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta y deberá recomendarse a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen un protector solar con un factor de protección alto.

Excipientes

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

Ver la sección (Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones), para la manipulación segura de los comprimidos de Mercaptopurina:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica, aunque es poco probable que este efecto sea clínicamente significativo. Por consiguiente, 6-mercaptopurina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración. Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

Efectos de Purinethol® sobre otros medicamentos

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos.

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos.

Anticoagulantes

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina. Se recomienda vigilar el valor del INR (Cociente Internacional Normalizado) durante la administración concomitante con anticoagulantes orales.

Antiepilépticos

Los medicamentos citotóxicos pueden reducir la absorción intestinal de fenitoína. Se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de fenitoína. Es posible también que alteren las concentraciones de otros medicamentos antiepilépticos. Durante el tratamiento con 6-mercaptopurina se recomienda una estrecha vigilancia de las concentraciones séricas de antiepilépticos y los ajustes oportunos de la dosis.

Efecto de otros medicamentos en Purinethol®

Alopurinol/ oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo cual da como resultado una reducción de la conversión del ácido 6-tiinosínico biológicamente activo a ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo.

Cuando se administre alopurinol conjuntamente con 6-mercaptopurina, es fundamental que se reduzca a la cuarta parte la dosis normal de 6-mercaptopurina, puesto que el alopurinol hace más lento el metabolismo de la 6-mercaptopurina a través de la xantina oxidasa.

También otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden hacer más lento el metabolismo de la mercaptopurina, por lo que no se recomienda su administración concomitante ya que los datos son insuficientes para recomendar una reducción adecuada de la dosis.

Aminosalicilatos

Hay pruebas *in vitro* e *in vivo* de que los derivados del aminosalicilato (p.ej. olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por consiguiente, puede ser necesario considerar la administración de dosis más bajas de Purinethol® cuando se administre de forma concomitante con derivados de aminosalicilato.

Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) incrementó el AUC de la 6-mercaptopurina en un 31% aproximadamente y el metotrexato (2 ó 5 g/m² por vía intravenosa) aumenta el AUC de la 6-mercaptopurina en 69 y 93%, respectivamente. Por lo tanto, cuando la 6-mercaptopurina se administra de forma simultánea con una dosis alta de metotrexato, debe ajustarse la dosis y los recuentos de glóbulos blancos deben controlarse muy de cerca.

Infliximab

Se han observado interacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, e infliximab. Los pacientes que estaban en tratamiento con azatioprina presentaron elevaciones temporales de las concentraciones de 6-TGN (nucleótido 6-tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones de la cifra media de leucocitos en las primeras semanas después de la infusión de infliximab; dichas cifras volvieron a los valores previos al cabo de 3 meses. Por tanto, es necesaria una estrecha monitorización de los parámetros hematológicos si 6-mercaptopurina se administra con el tratamiento concomitante de Infliximab.

Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima, inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), dando lugar a una menor producción de los nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se ha notificado mielosupresión intensa después de la administración concomitante de un profármaco de la mercaptopurina y ribavirina; por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de 6-mercaptopurina y ribavirina.

Fármacos mielosupresores

Deberá procederse con precaución cuando se combine la 6-mercaptopurina con otros fármacos mielosupresores; es posible que sea necesario reducir la dosis en función de los controles.

Sobredosis

Síntomas y signos:

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia podrían ser síntomas precoces de que se ha producido sobredosis. El principal efecto tóxico se

produce sobre la medula ósea, conduciendo a mielosupresión. Es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con la sobredosis crónica que con una ingesta única de Purinethol®. Pueden producirse también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis también está aumentando cuando se administra inhibidores de la xantina oxidasa simultáneamente con 6-mercaptopurina.

Tratamiento:

Como no existe antídoto conocido, debe vigilarse estrechamente el cuadro sanguíneo y deben instaurarse medidas de apoyo generales, junto con transfusión sanguínea adecuada, si es necesario. Las medidas activas (como el uso de carbón activado) podrían no ser efectivas en caso de sobredosis de 6-mercaptopurina a menos que el procedimiento pueda llevarse a cabo dentro de los 60 minutos posteriores a la ingestión.

El manejo posterior debe realizarse como esté clínicamente indicado o según recomiende el centro nacional de toxicología.

Posología y forma de administración

Posología

La dosis se establece mediante una estrecha vigilancia de la toxicidad hematológica y se ajusta cuidadosamente en cada paciente de acuerdo con el protocolo de tratamiento utilizado.

Dependiendo de la fase del tratamiento, las dosis de partida o las dosis objetivo deben ser menores en pacientes con ausencia o reducción de actividad de la enzima tiopurina metil transferasa (TPMT).

Para adultos y niños, la dosis inicial habitual es de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 25–75 mg/m² de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración dependen de la naturaleza y la posología de otros agentes citotóxicos administrados conjuntamente con Purinethol®.

La posología debe ajustarse cuidadosamente para adaptarse al paciente individual.

Purinethol® ha sido utilizada en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y se deberán consultar las recomendaciones de tratamiento actuales para detalles adicionales.

Los niños con sobrepeso pueden necesitar una dosis más alta dentro del rango de dosis y por ello se recomienda realizar una estrecha monitorización de la respuesta al tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, es aconsejable vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si hay algún deterioro, debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis de Purinethol®.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia renal puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina y sus metabolitos y, por tanto, aumentar su efecto acumulativo, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se pueden hacer recomendaciones específicas sobre la dosis. Dado que la insuficiencia hepática puede hacer más lenta la eliminación de mercaptopurina, se debe considerar la conveniencia de reducir la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda una estrecha vigilancia de estos pacientes por si presentan reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Combinación con inhibidores de la xantina oxidasa

Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y Purinethol® se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que los inhibidores de la xantina oxidasa disminuyen la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda la administración concomitante de otros inhibidores de la xantina oxidasa, tales como el febuxostat.

Pacientes con deficiencia de TPMT

La 6-mercaptopurina es metabolizada por la enzima TPMT polimórfica. Los pacientes con ausencia o reducción de la actividad congénita de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren reducciones considerables de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica. Se puede recurrir a la genotipificación o fenotipificación de la TPMT para identificar a los pacientes con ausencia o reducción de la actividad de esta enzima. El análisis de la TPMT no puede sustituir a la vigilancia hematológica en los pacientes tratados con mercaptopurina.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina. Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15. Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de

NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Forma de administración

Purinethol® puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración. La dosis no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos. Mercaptopurina se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos.

La 6-mercaptopurina muestra variación diurna en su farmacocinética y eficacia. La administración nocturna, en comparación con la administración matutina, puede reducir el riesgo de recidiva. Por consiguiente, la dosis diaria de 6-mercaptopurina se debe tomar por la noche.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS_v25_Jul2023, y la información para prescribir versión CCDS_v25_Jul2023, allegados mediante Radicado No. 20241336311.

3.1.9.4 VITRAKVI® CAPSULAS DE 100 mg VITRAKVI® SOLUCION ORAL DE 20 mg/mL

Expediente : 20201285
20200411
Radicado : 20221102008 / 20231150069 / 20231279205
20221104120 / 20231150078 / 20231278455
Fecha : 31/10/2023
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada cápsula contiene larotrectinib sulfato 100 mg
Cada ml de solución contiene larotrectinib sulfato 20 mg

Forma farmacéutica:
Cápsula dura
Solución oral

Indicaciones:
Vitrakvi (larotrectinib) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]),
-con una enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuya resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y
- con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023009094 y 2023007913 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 SEM numeral 3.1.9.6, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 7.1 basado en CCDS 07 del 19 de abril de 2023, allegado mediante radicado No. 20231279205, 20231278455
- Información para prescribir versión 7.1 basado en CCDS 07 del 19 de abril de 2023, allegado mediante radicado No. 20231279205, 20231278455

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221102008 / 20231150069 / 20231279205 / 20221104120 / 20231150078 / 20231278455 el interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023009094 y 2023007913 emitido mediante Acta No. 01 de 2023 SEM numeral 3.1.9.6, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia: modificación de dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo, aprobación de inserto e información para prescribir versión 7.1 basados en CCDS 07 del 19 de abril de 2023, allegados mediante Radicado No. 20231279205, 20231278455.

En la mencionada Acta la Sala hizo recomendaciones de ajuste en los diferentes apartados, que el interesado acoge y complementa con información adicional de actualización de reacciones adversas, lo cual la Sala considera adecuada. Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado.

Nueva dosificación:

Confirmar la presencia de una fusión del gen NTRK en una muestra del tumor antes de iniciar el tratamiento con Vitrakvi.

- Forma de administración

Para uso oral

Vitrakvi está disponible en forma de cápsula o solución oral con una biodisponibilidad oral equivalente, y puede utilizarse indistintamente.

Cápsula

Se debe aconsejar al paciente que trague la cápsula entera con una gran cantidad de agua. La cápsula no debe abrirse, masticarse ni triturarse.

Solución oral

Administrar la solución oral por vía oral o enteral mediante sonda nasogástrica o gástrica con una jeringa dosificadora.

- Esquema de dosificación

Adultos

La dosis recomendada de Vitrakvi en adultos es de 100 mg por vía oral, dos veces al día hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Pediátrico

La dosis en pacientes pediátricos se basa en la superficie corporal (BSA). La dosis recomendada de Vitrakvi en pacientes pediátricos (de 1 mes a 18 años de edad) es de 100 mg/m² por vía oral, dos veces al día con un máximo de 100 mg por dosis hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente del tratamiento o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Administrar Vitrakvi con o sin alimentos.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional para compensar por los vómitos. Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar la dosis omitida. Los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la próxima hora programada.

- Modificación de dosis

Para pacientes que han experimentado efectos adversos:

En todas las reacciones adversas de grado 2, puede ser adecuada una dosificación continuada, aunque se recomienda una estrecha monitorización para garantizar que no se produce un empeoramiento de la toxicidad. Se debe seguir a los pacientes con aumento de la ALT y/o de la AST de grado 2 mediante la realización de análisis sucesivos cada una o dos semanas tras la observación de la toxicidad de grado 2, hasta que esta se resuelva, para determinar si es necesario interrumpir o reducir la dosis.

En caso de reacciones adversas de grado 3 o 4:

- Suspender VITRAKVI hasta la recuperación al grado 1 o de vuelta al valor de referencia.**
- Reanudar en la siguiente modificación de la dosis si la resolución se produce en un plazo de 4 semanas.**
- Suspender permanentemente la administración de VITRAKVI si la reacción adversa no se resuelve en un plazo de 4 semanas.**

En la Tabla 1 se facilitan las modificaciones de las dosis recomendadas para VITRAKVI en caso de reacciones adversas.

Tabla 1: Modificación de dosis recomendadas para VITRAKVI por reacciones adversas

Modificación de la dosis	Pacientes adultos y pediátricos con área de superficie corporal de al menos 1,0 m ²	Pacientes pediátricos con área de superficie corporal inferior a 1,0 m ²
Primera	75 mg por vía oral dos veces al día	75 mg/m ² por vía oral dos veces al día
Segunda	50 mg por vía oral dos veces al día	50 mg/m ² por vía oral dos veces al día
Tercera	100 mg por vía oral una vez al día	25 mg/m ² por vía oral dos veces al día ^a

^a Los pacientes pediátricos que reciben 25 mg/m² por vía oral dos veces al día deben permanecer con esta dosis, incluso si la superficie corporal es mayor que 1.0 m² durante el tratamiento. La dosis máxima debe ser 25 mg/m² por vía oral dos veces al día en la tercera modificación de la dosis.

Suspender permanentemente la administración de VITRAKVI en los pacientes incapaces de tolerar VITRAKVI tras tres modificaciones de la dosis.

Para las modificaciones de la dosis en el caso de las anomalías en la prueba de la función hepática mientras se recibe tratamiento con VITRAKVI, véase la tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas y manejo de VITRAKVI en caso de anomalías en la prueba de la función hepática

Parámetro de laboratorio	Medidas recomendadas
ALT o AST grado 2 (>3 x el ULN y ≤5 x el ULN)	<ul style="list-style-type: none"> Una vez detectada la toxicidad de grado 2, realizar pruebas de laboratorio seriadas de manera frecuente, hasta que se resuelva, para determinar si se requiere una interrupción o reducción de la dosis.
ALT o AST grado 3 (>5 x el ULN y ≤20 x el ULN) o ALT o AST grado 4 (>20 x el ULN), con bilirrubina < 2 x el ULN	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento con VITRAKVI hasta que la reacción adversa se resuelva o mejore a los valores iniciales. Monitorear con frecuencia la función hepática hasta la resolución o hasta que se restauren los valores iniciales. Suspender permanentemente el tratamiento con VITRAKVI si no se resuelve una reacción adversa. Si la reacción adversa se resuelve, reanudar el tratamiento con la siguiente modificación de la dosis. El tratamiento ha de reanudarse solamente en los pacientes en los que los beneficios superen los riesgos. Suspender permanentemente el tratamiento si se presenta un aumento de AST o ALT de grado 4 tras la reanudación del tratamiento.
ALT o AST ≥3 x el ULN con bilirrubina ≥2 x el ULN	<ul style="list-style-type: none"> Suspender el tratamiento con VITRAKVI y monitorear con frecuencia la función hepática hasta la resolución o la restauración de los valores iniciales. Considerar la suspensión permanente de VITRAKVI. El tratamiento ha de reanudarse solamente en los pacientes en los que los beneficios superen los riesgos. En caso de reanudarse, comenzar con la siguiente dosis más baja. Monitorear con frecuencia la función hepática tras la reanudación. Suspender el tratamiento de forma permanente si la reacción adversa reaparece tras la reanudación del tratamiento.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de la normalidad; x = veces

- Administración conjunta con fuertes inhibidores e inductores de CYP3A4

Administración conjunta con fuertes inhibidores de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de fuertes inductores de CYP3A4 con VITRAKVI, incluyendo la toronja y el jugo de toronja. Si no se puede evitar la administración conjunta de un fuerte inhibidor de CYP3A4, reducir la dosis de VITRAKVI al 50 %. Una vez descontinuado el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias, reanudar la dosis de VITRAKVI tomada antes de iniciar el inhibidor del CYP3A4.

Administración conjunta con fuertes inductores de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de fuertes inductores de CYP3A4 con VITRAKVI. Si no se puede evitar la administración conjunta de un fuerte inductor de CYP3A4, duplicar la dosis de VITRAKVI. Después de suspender el inductor durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanudar la dosis de VITRAKVI tomada antes de iniciar el inductor CYP3A4.

- Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Reducir la dosis inicial de VITRAKVI en un 50% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a grave (Child-Pugh C). No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos de un estudio farmacocinético indican que la exposición al larotrectinib aumentó 1.46 veces en pacientes con enfermedad renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Eficacia a través de los tipos de tumores:

El beneficio de VITRAKVI se ha establecido en estudios de un solo grupo implicando una muestra relativamente pequeña de pacientes con tumores con una fusión del gen NTRK. Los efectos favorables de VITRAKVI se han demostrado en base a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta en un número limitado de tipos de tumores. El efecto podría ser cuantitativamente diferente dependiendo del tipo de tumor, así como de las alteraciones genéticas concomitantes. Por estos motivos, VITRAKVI sólo debe ser usado si no hay opciones terapéuticas para las que el beneficio clínico está establecido, o cuando dichas opciones de tratamiento se hayan agotado (es decir, cuando no existan opciones de tratamiento satisfactorias).

- Reacciones neurológicas

Se han notificado reacciones neurológicas, incluidas mareo, alteración de la marcha y parestesias, en pacientes tratados con larotrectinib. El inicio de la mayoría de las reacciones neurológicas tuvo lugar en los primeros tres meses de tratamiento. Advertir a los pacientes sobre conducir y usar máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con Vitrakvi no les afecta negativamente. Se debe considerar un

aplazamiento, una reducción o la interrupción de la administración de VITRAKVI, dependiendo de la gravedad y la persistencia de estos síntomas.

Hepatotoxicidad

Se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática, entre ellas aumento de ALT, AST, ALP y bilirrubina en pacientes tratados con VITRAKVI. La mayoría de los aumentos de ALT/AST ocurrieron en un plazo de 3 meses del inicio de VITRAKVI. Se han informado casos de hepatotoxicidad con aumentos de ALT o AST de grado 2, 3 o 4 y aumentos de bilirrubina ≥ 2 x el ULN en pacientes adultos.

En los pacientes con aumentos de transaminasa hepática, suspender, modificar la dosis o suspender permanentemente el tratamiento con VITRAKVI según la gravedad (véase la sección).

Monitorear la función hepática, incluidas la ALT, la AST, la ALP y la bilirrubina, antes de la primera dosis, luego cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento, después mensualmente durante los siguientes 6 meses de tratamiento, luego periódicamente durante el tratamiento. En los pacientes que presentan aumentos de transaminasas es necesario realizar pruebas con una mayor frecuencia.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro sitio de la ficha técnica:

- Neurotoxicidad
- Hepatotoxicidad

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Vitrakvi se evaluó en 418 pacientes (población de seguridad general) con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos, independientemente del estado de fusión del gen NTRK, que recibieron al menos una dosis de Vitrakvi en uno de los tres estudios clínicos, estudios 1, 2 (“NAVIGATE”) y 3 (“SCOUT”). La mayoría (90%) de los pacientes adultos (mayores de 18 años) recibieron 100 mg de Vitrakvi dos veces al día como dosis inicial. Se evaluaron tres niveles de dosis pediátrica con el 90% de los pacientes pediátricos que recibieron una dosis inicial de 100 mg/m² (con un máximo de 100 mg) dos veces al día. La mediana de tiempo del tratamiento para la población general de seguridad fue de 9.35 meses (intervalo: 0.0 a 75.5).

Las características generales de la población de seguridad estaban compuestas por pacientes con una mediana de edad de 45 años (intervalo: 0.1, 90) y 34 % de los pacientes eran pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia (>20 %) con Vitrakvi fueron fatiga, vómito, aumento de ALT, aumento de AST, estreñimiento, diarrea, náuseas, anemia y mareos.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2. Los grados más altos reportados con Vitrakvi fueron disminución del recuento de neutrófilos de grado 4, aumento de ALT y AST, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y anemia de grado 3, aumento de peso, fatiga, mialgia, trastornos de la marcha, mareos, náuseas, vómitos, debilidad muscular, parestesia y constipación. No hubo reacciones adversas mortales.

La suspensión permanente de Vitrakvi respecto a los eventos adversos que aparecen durante el tratamiento atribuidos al fármaco en estudio se produjo en el 2 % de los pacientes (aumento de ALT, aumento de AST, debilidad muscular, náuseas, fístula enterocutánea, disminución de neutrófilos, lipasa elevada y amilasa elevada, pobreza emocional e hipoventilación). La mayoría de los eventos que conllevaron a la reducción de la dosis ocurrieron en los primeros tres meses de tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a los medicamentos reportadas en los estudios clínicos y en el contexto de farmacovigilancia en pacientes tratados con Vitrakvi se muestran en la tabla 3. Se clasifican de acuerdo con la clase de sistema u órgano (MedDRA versión 25.0). El término del MedDRA más apropiado se utiliza para describir ciertas reacciones, sus sinónimos y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan según su frecuencia. Los grupos de frecuencias se definen mediante la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy infrecuente ($< 1/10,000$)

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos adversos se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3 Reacciones adversas a medicamentos reportadas en estudios clínicos en pacientes tratados con VITRAKVI (Análisis en grupo) y en el contexto de farmacovigilancia

Clase de sistema u órgano			
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Desconocido
Trastornos hepatobiliares			Daño hepático ^a
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Fatiga		

Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Trastornos de la marcha Parestesia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómito Estreñimiento Diarrea	Disgeusia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Debilidad muscular	
Trastornos hemáticos y del sistema linfático	Anemia Disminución del recuento de neutrófilos (neutropenia) Disminución del recuento de leucocitos (leucopenia)	Disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia)	
Investigaciones	Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de peso □ (aumento anormal de peso)	Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	

^a Incluye los casos con ALT/AST ≥ 3 x el ULN y bilirrubina ≥ 2 x el ULN

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones neurológicas

En la base de datos de seguridad general (N = 418), la reacción adversa neurológica de grado máximo observada fue grado 3, que se observó en doce (3 %) pacientes e incluyó mareos (<1%), trastornos de la marcha (1%) y parestesia (<1%). Las reacciones de grado 2 aparecieron en menos del 5 % de los pacientes y los eventos de grado 1 representaron la mayoría de los eventos informados. No se reportaron eventos de grado 4. Las reacciones neurológicas que conllevaron a modificaciones o interrupciones de la dosis incluyeron mareos (7 pacientes), parestesia (3 pacientes) y trastornos de la marcha (2 pacientes). La reacción adversa trastorno de la marcha ocasionó la suspensión del tratamiento en un paciente. En la mayoría de los casos, los pacientes con evidencia de actividad antitumoral que requirieron una reducción de la dosis pudieron continuar la dosificación a una dosis u programa reducidos

Hepatotoxicidad

Se han observado anomalías en las pruebas de la función hepática, tales como aumento de ALT, AST, ALP y bilirrubina, en pacientes tratados con VITRAKVI.

En la base de datos de seguridad general (N = 418), la elevación de transaminasas de grado máximo observada fue el aumento de ALT de grado 4 en tres pacientes (<1 %) y el aumento de AST en dos pacientes (<1 %). Los eventos de grado 3 ocurrieron en 15 pacientes (4 %) con ALT elevada y 14 pacientes (3 %) con AST elevada. La mayoría de las elevaciones de grado 3 aparecieron de forma transitoria en los ciclos 1-2 de los tratamientos y resolviéndose a grado 1 en los ciclos 3-4. Se observaron aumentos de ALT y AST de grado 2 en 26 pacientes (6 %) y 23 pacientes (6%), respectivamente. Se observaron aumentos de

50

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ALT y AST de grado 1 en 82 (20%) y 83 (20%) de los pacientes, respectivamente. La mayoría de los aumentos de transaminasas de grado 1 y 2 no empeoraron con dosis continuas no modificadas.

Los aumentos de ALT y AST que conducen a modificaciones o interrupciones de dosis ocurrieron en 22 (5%) pacientes y 22 (5 %) pacientes, respectivamente.

Se han informado casos de hepatotoxicidad con aumentos de ALT o AST de grado 2, 3 o 4 y aumentos de bilirrubina ≥ 2 x el ULN en pacientes adultos. En algunos casos, la dosis de VITRAKVI se suspendió y luego se reanudó con una dosis reducida, mientras que en otros casos el tratamiento se suspendió de forma permanente.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Las reacciones adversas relevantes de laboratorio que cumplen con los criterios internos de ADR se muestran en la tabla 4 respecto a las anomalías de laboratorio.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio basadas en los informes de laboratorio.

Parámetro de laboratorio (SOC/PT)	Conjunto de análisis de seguridad general N= 418, n (%)				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Todos los grados
Investigaciones					
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	224 (54)	40 (10)	20(5)	3 (<1)	287 (69)
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	209 (50)	40 (10)	19 (5)	6 (1)	274 (66)
Aumento de fosfatasa alcalina en sangre	165 (39)	48 (11)	13 (3)	1 (<1)	227 (54)
Trastornos hemáticos y del sistema linfático					
Disminución del recuento de neutrófilos	51 (12)	45 (11)	33 (8)	16 (4)	145 (35)
Disminución del recuento de leucocitos	130 (31)	34 (8)	11 (3)	5(1)	180 (43)
Disminución del recuento de plaquetas	75 (18)	3 (1)	5 (1)	5(1)	88 (21)

Incluye anomalías de laboratorio que fueron reportadas como relacionadas con el tratamiento en al menos 5 % de los pacientes. Los datos se basan en el grado de toxicidad máxima informado durante el estudio, incluidos los pacientes que no tuvieron cambios con respecto al grado de referencia (tablas de turnos de laboratorio). No se produjeron eventos de grado 5. (NCI CTCAE) versión 4.03

Abreviaturas: ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

De los 418 pacientes tratados con Vitrakvi, 143 (34 %) tenían entre 0 y 18 años de edad. El perfil de seguridad en la población pediátrica (<18 años) fue consistente en los tipos de eventos adversos reportados con los observados en la población adulta.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 de intensidad y se resolvieron sin modificación o interrupción de la dosis de Vitrakvi. Las reacciones adversas de vómitos (48% frente a 18% en adultos), diarrea (34% frente a 21% de los adultos), disminución del recuento de leucocitos (20 % frente a 10 % en adultos), disminución del recuento de neutrófilos (30% frente a 8 % en adultos), disminución del recuento de plaquetas (12% frente a 5% en adultos) y elevaciones de transaminasas (ALT 36 % frente a 27 % en adultos y AST 36 % frente a 25 % en adultos) fueron más frecuentes en pacientes pediátricos en comparación con adultos. Las elevaciones de las enzimas hepáticas en niños <1 año de edad pueden deberse a la inmadurez de la función hepática.

Pacientes geriátricos

De 418 pacientes en la población de seguridad general que recibieron Vitrakvi, 84(21 %) pacientes tenían ≥65 años y 23 (64%) pacientes tenían ≥75 años. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada (≥65 años) es congruente con el observado en pacientes más jóvenes (<65 años). Las reacciones adversas como mareos, fatiga y anemia fueron más frecuentes en pacientes ≥65 años de edad.

Nuevas interacciones:

Efectos de otros agentes sobre larotrectinib

Larotrectinib es un sustrato del citocromo P450 (CYP) 3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes inhibidores de CYP3A e inhibidores de P-gp y BCRP (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol, toronja o jugo de toronja) aumenta las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

La administración conjunta de Vitrakvi con fuertes o moderados inductores de CYP3A e inductores potentes de P-gp por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina o hierba de San Juan) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de larotrectinib.

Efecto de inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 200 mg de itraconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A e inhibidor de P-gp y BCRP) una vez al día durante 7 días aumentó la C_{máx.} y el ABC de larotrectinib en 2.8 veces y 4.3 veces, respectivamente.

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con una dosis única de 600 mg de rifampina (un inhibidor de P-gp y BCRP) aumentó la C_{máx.} y el ABC de larotrectinib en 1.8 y 1.7 veces, respectivamente.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp sobre larotrectinib

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de una dosis única de 100 mg de Vitrakvi con 600 mg de rifampina (un fuerte inductor de CYP3A y P-gp) una vez al día durante 11 días redujo la $C_{m\acute{a}x}$. y el ABC de larotrectinib en 71% y 81%, respectivamente.

Efectos de larotrectinib sobre otros agentes

Efecto de larotrectinib sobre sustratos de CYP3A

Los datos clínicos en sujetos adultos sanos indican que la administración conjunta de Vitrakvi (100 mg dos veces al día durante 10 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del midazolam oral (un sustrato sensible de CYP3A) 1.7 veces en comparación con el midazolam solo, lo que sugiere que larotrectinib es un débil inhibidor de CYP3A. Tener cuidado con el uso concomitante de sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho (por ejemplo: alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, pimozida, quinidina, sirolimús o tacrolimús) en pacientes que toman Vitrakvi. Si se requiere el uso concomitante de estos sustratos de CYP3A con un intervalo terapéutico estrecho en pacientes que toman Vitrakvi, puede ser necesario modificar la dosis de los sustratos de CYP3A debido a reacciones adversas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 7.1 basados en CCDS 07 del 19 de abril de 2023, allegados mediante Radicado No. 20231279205, 20231278455.

3.1.11 Modificación de condición de venta

3.1.11.1 B-VIT CAPSULA

Expediente : 20045393
Radicado : 20221061301 / 20241317457 / 20241320489
Fecha : 10/12/2024
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene tiamina mononitrato (vitamina B1) 25.00000 mg, riboflavina (vitamina B2) 5.00000 mg, nicotinamida 50.00000 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 50.00000 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Deficiencias vitamínicas del complejo B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2024021354 emitido mediante Acta No. 10 de

53

Acta No. 10 de 2025 SEMPB Cuarta parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2024 SEM numeral 3.1.11.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de condición de venta

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024021354 emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.11.1, para continuar con la aprobación de la modificación de la condición de venta para el medicamento B-VIT cápsula.

La Sala recomendó negar la solicitud de modificación de condición de venta por cuanto el producto de la referencia no cumple con lo establecido en el numeral 2 de la Resolución 0886 del 2004 y el contenido de Nicotinamida del producto de la referencia (50 mg) supera los niveles máximos tolerables (35 mg) para ser considerado un suplemento dietario de venta libre.

El interesado menciona que hay 4 productos con indicación “*Deficiencias vitamínicas del complejo B*” y con composición similar a B-VIT cápsula que, si cumplen con lo establecido en el numeral 2 de la Resolución 0886 del 2004 y productos con nicotinamida 50 mg clasificados como medicamentos con condición de venta sin fórmula facultativa y solicita que le sea aclarado el concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.11.1.

La Sala se permite informar al interesado que mediante Acta No. 03 de 2025 SEMPB Segunda parte numeral 3.4.1, se emitió concepto frente a la solicitud del interesado de aclaración del concepto del Acta No. 10 de 2024 SEM numeral 3.1.11.1., donde se especifica que este concepto aplica para todos los medicamentos con similar composición e indicaciones y recomienda su retiro del listado de medicamentos de venta libre.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 FERRO F GRADUMET

Radicado : 20251050345
Fecha : 28/02/2025
Interesado : ARISTIZABAL & JIMENEZ ABOGADOS - FIORELLA GIL

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2023 SEM numeral 3.1.13.10, en cuanto a:

1. *Emitir una aclaración al concepto, en donde se hace mención a la Resolución 3803 de 2016 que no tiene aplicación a medicamentos, si no a productos alimentarios, nutricionales y suplementos dietarios.*

La Resolución 3803 de 2016 que fue mencionada en un segundo Auto No. 2024020181 notificado el 4 de febrero de 2025 para el trámite identificado mediante radicado 2017138225, de forma expresa indica que el campo de aplicación de la Resolución 3803 de 2016 es la siguiente:

“...Artículo 2. Campo de aplicación. Las disposiciones contenidas en la presente resolución serán una referencia necesaria para:

2.1 Las personas naturales y/o jurídicas que realicen evaluación y planeación de dietas individuales, de grupos poblacionales o programas de intervención nutricional y alimentaria.

2.2 Las personas naturales y/o jurídicas que diseñen, formulen, procesen y evalúen productos alimentarios, nutricionales y suplementos dietarios...”

2. En las normas farmacológicas vigentes, existe una concentración aprobada para el ácido fólico, ¿Qué implicación tiene lo indicado en el Acta 21 de 2023 numeral 3.1.13.10, para esta concentración incluida en la norma farmacológica?
3. Considerando que la composición de FERRO F GRADUMET es 105 mg (hierro elemental) + 350 µg (ácido fólico) y Teofarma S.r.l. es titular de otros productos registrados y comercializados en Europa con la misma composición e indicación, ¿Es posible justificar la concentración de ácido fólico utilizando los datos clínicos tabulados disponibles para los siguientes productos?

	MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA
AUSTRIA	FERROGRAD-FOL	105 mg hierro elemental 350 µg ácido fólico	Profilaxis y tratamiento de las anemias ferropénicas y megaloblásticas del embarazo	1 tableta por día
GREECE	FERO-FOLIC			
HUNGARY	FERROGRAD FOLIC			
IRELAND	FERROGRAD FOLIC			
PORTUGAL	FERROGRAD FÓLICO			
UK	FERROGRAD FOLIC			

4. ¿Qué tipos de estudios comparativos requieren?
5. ¿Se debe presentar estudios clínicos que demuestren la indicación en la dosis propuesta, propios o de terceros con la misma composición?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, mediante Radicado 20251050345 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aclaración del concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2023 SEM numeral 3.1.13.10, en cuanto a:

1. **Emitir una aclaración al concepto, en donde se hace mención a la Resolución 3803 de 2016 que no tiene aplicación a medicamentos, si no a productos alimentarios, nutricionales y suplementos dietarios.**

La Resolución 3803 de 2016 que fue mencionada en un segundo Auto No. 2024020181 notificado el 4 de febrero de 2025 para el trámite identificado mediante radicado 2017138225, de forma expresa indica que el campo de aplicación de la Resolución 3803 de 2016 es la siguiente:

“...Artículo 2. Campo de aplicación. Las disposiciones contenidas en la presente resolución serán una referencia necesaria para:

2.1 Las personas naturales y/o jurídicas que realicen evaluación y planeación de dietas individuales, de grupos poblacionales o programas de intervención nutricional y alimentaria.

2.2 Las personas naturales y/o jurídicas que diseñen, formulen, procesen y evalúen productos alimentarios, nutricionales y suplementos dietarios...”

Dado que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora hace evaluación de sustancias con actividad farmacológica, algunas de las cuales son a la vez componentes de alimentos como las vitaminas y minerales, le compete tener como referencia la Resolución 3803 de 2016 que en el Artículo 2, apartado 2.2 hace mención a quienes “... **diseñen, formulen, procesen y evalúen productos alimentarios, nutricionales y suplementos dietarios...**”, en el caso particular por tratarse de asociación de una vitamina con un mineral para profilaxis y tratamiento durante el embarazo, las recomendaciones de dicha Resolución contribuyen a orientar las decisiones.

2. **En las normas farmacológicas vigentes, existe una concentración aprobada para el ácido fólico, ¿Qué implicación tiene lo indicado en el Acta 21 de 2023 numeral 3.1.13.10, para esta concentración incluida en la norma farmacológica?**

La Sala recuerda al interesado que el ácido fólico tiene indicaciones adicionales a las de prevención en embarazo, en las cuales se pueden justificar medicamentos con concentraciones superiores a las dosis máximas recomendadas durante el embarazo.

3. **Considerando que la composición de FERRO F GRADUMET es 105 mg (hierro elemental) + 350 µg (ácido fólico) y Teofarma S.r.l. es titular de otros productos registrados y comercializados en Europa con la misma composición e indicación, ¿Es posible justificar la concentración de ácido fólico utilizando los datos clínicos tabulados disponibles para los siguientes productos?**

	MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN	INDICACIÓN	POSOLOGÍA
AUSTRIA	FERROGRAD-FOL	105 mg hierro elemental 350 µg ácido fólico	Profilaxis y tratamiento de las anemias ferropénicas y megaloblásticas del embarazo	1 tableta por día
GREECE	FERO-FOLIC			
HUNGARY	FERROGRAD FOLIC			
IRELAND	FERROGRAD FOLIC			
PORTUGAL	FERROGRAD FÓLICO			
UK	FERROGRAD FOLIC			

La Sala considera que la inclusión en Normas Farmacológicas de nuevas concentraciones de cualquier medicamento debe estar justificada clínicamente, en el sentido de demostrar ventajas sobre las previamente aprobadas, pues administrar una dosis superior a las previamente estudiadas y establecidas, no significa mejores resultados clínicos; la superioridad o ventajas de usar concentraciones superiores o inferiores deben ser demostradas.

4. ¿Qué tipos de estudios comparativos requieren?

Los estudios clínicos que evidencien ventajas sobre las concentraciones previamente estudiadas e incluidas en Normas Farmacológicas.

5. ¿Se debe presentar estudios clínicos que demuestren la indicación en la dosis propuesta, propios o de terceros con la misma composición?

Para principios activos cuya eficacia ya está demostrada, se pueden utilizar como soporte estudios realizados con la misma forma farmacéutica y concentración por terceros.

Siendo las 16:00 del día 03 de octubre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

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

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGÜELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual