

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2024 Primera parte

**SESIÓN ORDINARIA 5, 6 y 7 DE FEBRERO DE 2024
BIOEQUIVALENCIA Y BIODISPONIBILIDAD**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.3 Producto Nuevo**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Sindy Pahola Pulgarin Madrigal

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 02 de 2023 SEM Décima parte

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 RENISUN ® 12,5 MG (SUNITINIB 12.5 MG)

Expediente: 20196041

Radicado: 20201257286 / 20211082896 / 20211242411 / 20221011974 / 20221056663 / 20231005663

Fecha: 07/07/2023

Interesado: HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia postcomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

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

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

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

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

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

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

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Alteraciones tiroideas

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

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

Pancreatitis

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

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

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

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	---	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

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

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

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

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

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

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

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

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

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002984 emitido mediante Acta No. 13 de 2022 SEM numeral 3.1.3.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

- Evaluación farmacológica de nuevo producto con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211082896
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211082896

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2022, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

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

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardiacos

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

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

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia pos-comercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pancreatitis

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

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

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

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio* Disminución de la fracción de eyección ¹	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{m, *} Insuficiencia cardíaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ⁿ Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia Respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^l Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal*	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis ^r		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	---	--	--	--

*** Incluyendo acontecimientos mortales**

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2%

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

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

normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

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

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

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

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepáticos

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

Población pediátrica

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

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

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

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con sunitinib.

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen sunitinib.

Fertilidad

Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante Radicado No. 20211082896.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Sunitinib 12.5 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al biolote Sunitinib 50 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre.

3.1.3.2 RENISUN® SUNITINIB 50 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201223381 / 20221056557 / 20231183718
Fecha : 12/07/2023
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

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

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

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

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

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

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

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

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

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

Pancreatitis

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

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

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	---	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

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

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

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

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepato biliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo

QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

Población pediátrica

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

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023003726 emitido mediante Acta 02 de 2022 SEM, numeral 3.1.3.2 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

- Evaluación farmacológica de nuevo producto con fines de obtención de registro sanitario nuevo
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201223381
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201223381

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2022, numeral 3.1.3.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal,

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aunque durante la vigilancia pos-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardiacos

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

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

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia pos-comercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

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

Pancreatitis

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

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

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

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas,

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

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

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	---	--	--	--

*** Incluyendo acontecimientos mortales**

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN- α en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2%

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

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

normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

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

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

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

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepáticos

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0).

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

Población pediátrica

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

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

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

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con sunitinib.

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen sunitinib.

Fertilidad

Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante Radicado No. 20201223381.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia en condiciones de ayuno y con comidas, para el producto Sunitinib 50 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al producto Sutent 50 mg (sunitinib malato), de Pfizer Ltd. Reino Unido.

3.1.3.3 RENISUN ® 37,5 MG (SUNITINIB 37.5 MG)

Expediente: 20194945

Radicado :20201251460 / 20211081903 / 20211242416 / 20221012392 / 20221056596 / 20231243855

Fecha :14/09/2023

Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 37.5 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.
Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia postcomercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

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

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

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

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

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

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

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

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

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

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

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

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($=1/10$)

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

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy raras (<1/10.000)

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

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

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia postcomercialización.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepatobiliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0).

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

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

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

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

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

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006516 emitido mediante Acta 13 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

- Evaluación farmacológica de nuevo producto
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211081903
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211081903

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2022, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula dura contiene 37.5 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:

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

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.
Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

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

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos-comercialización en pacientes

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

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

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardiacos

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

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

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia pos-comercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

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

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

Pancreatitis

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

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

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Dermatitis Trastornos en las uñas ^w			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula [*]	Rabdomiólisis [*] Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal [*] Insuficiencia renal aguda [*] Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

*** Incluyendo acontecimientos mortales**

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2%

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardiacos

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

normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

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

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

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

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepato biliares

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0).

Seguridad a largo plazo en CCRM

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

Población pediátrica

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

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

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

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con sunitinib.

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen sunitinib.

Fertilidad

Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante Radicado No. 20211081903.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Sunitinib 37.5 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al biolote Sunitinib 50 mg (sunitinib base) fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 COQUAN® 2 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19934941
Radicado : 2017182771 / 20221195565 / 20231269091
Fecha : 14/12/2017
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta 2 mg de Clonazepam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006211 emitido mediante Acta 21 de 2018 SEM numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 21 de 2018 SEM numeral 3.1.7.6., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Coquan® 2 mg tableta recubierta fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S. calle 17 No. 42-09 Bogotá, D.C. Colombia frente al producto de referencia Rivotril® 2 mg tabletas, de productos Roche Químicos E Farmacéuticos S.A. Estrada Dos Bandeirantes, 2020, Jacarepagua de Rio de Janeiro, Estado de Rio de Janeiro, Brasil.

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote de 300.000 tabletas. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin estudio *in vitro*, según corresponda.

3.1.7.2 COQUAN® 0.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19935777
Radicado : 2017190597 / 20181125393 / 20211242936 / 20221171313 / 20221196174 / 20231265806
Fecha : 27/12/2017
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.
Fabricante : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2023043614 de 20 de Septiembre de 2023 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, acepta los argumentos presentados como respuesta al recurso de reposición; en el sentido que, la información y aclaraciones justifican satisfactoriamente el cumplimiento de los parámetros de validación de la metodología analítica desarrollada; adicionalmente, se evaluó y se determinó que los perfiles de disolución comparativos a pH 1,2, pH 4,5 y pH 6,8 fueron realizados de manera independiente, considerando lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, por lo cual se recomienda aprobar el estudio *in-vitro* por proporcionalidad de dosis para el producto COQUAN® 0,5 mg (clonazepam 0,5 mg) tabletas recubiertas fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S frente al producto COQUAN® 2 mg (clonazepam 2 mg tabletas) fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S.

El estudio *in-vitro* por proporcionalidad de dosis se aprueba con un tamaño de lote de 300.000 tabletas. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin estudio *in vitro*, según corresponda.

3.1.7.3 INDAPAMIDA 1.5 MG

Expediente : 20160722
Radicado : 20191058066 / 20201162817 / 20231237251
Fecha : 29/03/2019
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis química importados
Fabricante : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 1.5 mg de Indapamida

Forma farmacéutica: tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de síntesis química importados, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta de los requerimientos conceptuados en el Acta 02 de 2020 numeral 3.1.7.15, allegados mediante escrito No. 20231237251 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en ayuno y posprandial del producto indapamida 1,5 mg tableta recubierta de liberación prolongada fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A. con domicilio en Brasil frente al producto Natrilix SR 1,5 mg de laboratorios Servier.

3.1.7.4. PREGABALINA CÁPSULAS 300 MG

Expediente : 20063792
Radicado : 20191068798 / 20221185132
Fecha : 11/04/2019
Interesado : GENFAR S.A.
Fabricante : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 27 de 2019 SEM numeral 3.1.7.5., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 27 de 2019 SEM numeral 3.1.7.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pregabalina 300 mg cápsulas fabricado por Sanofi-Aventis con dirección carrera 9 Nro. 30-29 en Cali-Valle del Cauca, Colombia frente al producto de referencia Lyrica® 300 mg cápsulas Pfizer GmbH. Alemania.

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote de 62.500 cápsulas. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin estudio *in vitro*, según corresponda.

3.1.7.5 RASAGILINA 1 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20175165
Radicado : 20191256742 / 20201228689 / 20221013222 / 20221054080 / 20231032341 / 20231260269
Fecha : 20/12/2019
Interesado : Willow Pharma S.A.S
Fabricante : Remedica Ltda

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución 2023045480 del 28 de septiembre de 2023 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del interesado en el recurso de reposición en los que demostró que da cumplimiento a los criterios técnicos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. De acuerdo con lo anterior, esta Sala, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Rasagilina 1 mg tableta, fabricado por Remedica Ltda de Chipre, el cual fue comparado frente al producto de referencia Azilect® 1 mg tableta fabricado por Teva Pharma GmbH de Alemania.

3.1.7.6 ERLIB®

Expediente : 20177575
Radicado : 20201040936 / 20221172172 / 20231078465
Fecha : 27/02/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V Block VB

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Erlotinib
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003941 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

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

1. El interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 05 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.13., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Erlotinib 150 mg tabletas fabricado por Hetero Labs Limited Unit V – Block VB Sy. No. 439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist., Telangana, India frente al producto de referencia Tarceva® (Erlotinib) 150 mg tabletas fabricado por Roche Registration Limited, United Kingdom.

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote de 55.000 tabletas. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin estudio *in vitro*, según corresponda.

2. Adicionalmente, el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 05 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.13., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para el producto Erlotinib 100 mg tabletas fabricado por Hetero Labs Limited Unit V – Block VB Sy. No. 439, 440, 441 & 458, TSIIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jadcherla Mandal, Mahaboobnagar Dist., Telangana, India.

3.1.7.7 HEMOXABAN (RIVAROXABAN) 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20187414
Radicado : 20201149674 / 20211245632
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S
Fabricante : Macleods Pharmaceutical Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012761 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM Numeral 3.1.7.26, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM Numeral

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.26., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio *in vivo* para el producto Hemoxaban 20 mg tableta recubierta (Rivaroxabán) fabricado por Macleods Pharmaceuticals Limited Village Theda, Post Office Lodhimjra Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh, IN-174101– India frente al producto de referencia Xarelto® tableta recubierta de Janssen Pharmaceuticals, Inc. Usa.

3.1.7.8 AUROTAMFONY® (TAMOXIFENO) 20 MG TABLETAS RECUBIERTA

Expediente : 20187876
Radicado : 20201156496 / 20231228699
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Aurobindo Pharma Limited
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta contiene tamoxifeno 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006469 emitido mediante Acta 05 de 2021 SEM numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 05 de 2021 SEM, Numeral 3.1.7.8., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto AUROTAMFONY® Tamoxifeno 20 mg tabletas, fabricado por EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED, con domicilio en Survey No. 550, 551 & 552 kolthur (Village), Shameerpet Mandal, Medchal – Malkajgiri (District), Telangana, 500101, India; frente al producto Tamoxifeno citrato 20 mg tabletas, fabricado por Teva Pharmaceutical Industries Ltd., con domicilio en Jerusalem, 9777402, Israel.

3.1.7.9 LUTAMIDAL 150

Expediente : 20188481
Radicado : 20201165333 / 20211170992
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.
Fabricante : Asofarma de México S. A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 150 mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica:

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008543 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 24 DE 2020 SEM. Numeral 3.1.7.34., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Lutamidal 150 mg tableta fabricado por Asofarma De México S. A. De C.V. con domicilio en Calzada de México, Xochimilco, N°43 Colonia San Lorenzo Huipulco, delegación Tlaipplan, CP,14370 frente al producto de referencia Casodex ® 150 mg tableta fabricado por AstraZeneca GmbH, Otto Hahn Strasse, Alemania.

El estudio se aprueba con un tamaño de lote de 6.860 unidades, a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

3.1.7.10 LUTAMIDAL 50

Expediente : 20188519
Radicado : 20201165790 / 20211205265
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.
Fabricante : Asofarma de México S. A. de C.V

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Bicalutamida

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012005 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.35, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 24 DE 2020 SEM. Numeral 3.1.7.35., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Lutamidal 50 mg tableta fabricado por Asofarma de México S. A. de C.V. con domicilio en Calzada de México, Xochimilco, N°43 frente al producto de referencia Casodex ® 150 mg tableta fabricado por Corden Pharma GmbH, Otto Hahn Straße 68723 Plankstadt, Alemania.

El estudio se aprueba con un tamaño de lote de 4.767 unidades, a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

3.1.7.11 TYKONIB® 400 MG TABLETAS TYKONIB® 100 MG TABLETA

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 20189412
Radicado : 20201177157 / 20211231292 / 20231020950
Fecha : 29/09/2020
Interesado : MSN Labs Americas S.A.S.
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited Formulation Divisions

Composición:

- Cada tableta contiene 400 mg de Imatinib
- Cada tableta contiene 100 mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012011 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM Numeral 3.1.7.48. así como al Acta No. 05 de 2022 SEM, Numeral 3.4.2 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

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

1. El interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante el Acta No. 24 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.48., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia *in vivo* para el producto TYKONIB® Imatinib mesilato 400 mg, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, con domicilio en Formulation Division, Unit II, SY, No. 1277&1319 a 1324, Nandingama (Village & Mandal), Rangareddy District 509228, Telengana, India, frente al producto de referencia GLIVEC® 400 mg (Imatinib mesilato, equivalente a Imatinib 400 mg), fabricado por Novartis Europharm Limited, UK.

Lo anterior, por cuanto:

- 1.1. Los soportes allegados para el centro Panexell Clinical Lab. Private Limited donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio PCLPL-051-17 Versión 01, no cumplen con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. De acuerdo a lo anteriormente señalado, agencias de referencia para Colombia tales como FDA, EMA y OMS indican que los estudios clínicos y bioanalíticos realizados por Panexell Clinical Lab., no son aceptables debido a preocupaciones sobre la integridad de los datos; por ende, los patrocinadores que hayan conducido sus estudios en este centro deben proporcionar datos alternativos que demuestren la bioequivalencia.
 - 1.2. Aunque el interesado declara que el tamaño del lote corresponde a no menos del 10% del tamaño de lote industrial, no indica el tamaño de este. (Numeral 7.3, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
2. Adicionalmente, el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante el Acta No. 24 de 2020 SEM, Numeral 3.1.7.48., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Revisora recomienda negar los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, fabricados por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED, India.

Lo anterior, por cuanto:

- 2.1. El estudio de bioequivalencia *in vivo* del producto TYKONIB® Imatinib mesilato 400 mg, con Radicado No. 20201177157, se negó como figura en esta Acta, por lo tanto, no es procedente aprobar los perfiles.
- 2.2. No se evidenció validación de la metodología analítica a pH 1.2 en el reporte de “Verificación del método analítico para el perfil de disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 400 mg”, identificado con código FARD/JUST/2021/036/00 (Allegado en Radicado de la respuesta auto 20211231292), ni tampoco en el reporte de “Validación del método analítico para disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 100 mg y 400 mg”, identificado con código FARD/PRT/VAL/1424/00.
Se recuerda que la validación de la metodología analítica a pH 1.2 es indispensable, por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución a este medio de disolución.
- 2.3. Para el reporte de “Verificación del método analítico para el perfil de disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 400 mg”, identificado con código FARD/JUST/2021/036/00, no se evidenció el protocolo, datos primarios ni certificados de análisis de los estándares empleados.
- 2.4. Con respecto al reporte de “Validación del método analítico para disolución en diferentes medios de la tableta de Imatinib mesilato de 100 mg y 400 mg”, identificado con código FARD/PRT/VAL/1424/00, se evidenció en el parámetro de Precisión (Repetibilidad y Precisión Intermedia), que los resultados presentados en los puntos de tiempo de 5, 10, 15 y 20 minutos para los medios de disolución pH 4.5 y pH 6.8 en las concentraciones de 100 mg y 400 mg, fueron estadísticamente significativos entre sí, lo cual se verifica con los elevados valores obtenidos de porcentaje de coeficiente de variación (%RSD). Tampoco hay una justificación del valor de intervalo de confianza únicamente a los 20 minutos, (Folios 57-60, del anexo al radicado 20231020950).
- 2.5. Se evidenció en la validación allegada identificada con código FARD/PRT/VAL/1424/00 que se utilizaron 6 unidades, no obstante, los perfiles de disolución utilizaron 12 unidades.
- 2.6. No se evidenció soportes cromatográficos para los perfiles de disolución.
- 2.7. En los perfiles de disolución a medio pH 6.8, para el lote 215/012, el coeficiente de porcentaje de variación en los puntos de tiempo de 5 minutos y 10 minutos son mayores al 20% y el punto de tiempo de 15 minutos es mayor al 10%. De igual manera, para el lote 2015/011, el coeficiente de porcentaje de variación en el punto de tiempo de 5 minutos es mayor al 20% (Folio 10 del anexo al Radicado 20231020950), (Numeral 10.6, anexo técnico, Resolución 1124 de 2016).
- 2.8. No allegan una justificación respecto al desarrollo de los perfiles de disolución del producto test con un lote diferente al biolote. Tampoco allegaron una caracterización del lote 215-011 que demostrara las mismas especificaciones tanto técnicas como instrumentales frente al biolote CT1605006B (Numeral 10.3.2.1., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 2.9. No allega aclaración acerca el fabricante del producto terminado; ya que se evidenció que los certificados de análisis de los lotes 215/011 (Imatinib mesilato 400 mg tabletas) y 215/012 (Imatinib mesilato 100 mg tabletas), indican el domicilio: Formulation Division-III, Plot No. 12, Phase-IV, Industrial Park, Pashamylaram (Village), Patancheru (Mandal), Sangareddy District, Telengana 502 307, India., (Folios 1535-1542 del anexo al radicado 20231020950); sin embargo, la solicitud del radicado inicial 20201177157 y el certificado de análisis del biolote CT1605006B refieren el domicilio: Formulation Division, Unit II, SY, No. 1277&1319 a 1324, Nandingama (Village & Mandal), Rangareddy District 509228, Telengana, India., (Numerales 7.8 y 10.3.2.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
- 2.10. No allega un soporte que certifique que el domicilio que desarrolló los perfiles de disolución y validación analítica: Formulation Division-III, Plot No. 12, Phase-IV, Industrial Park, Pashamylaram (Village), Patancheru (Mandal), Sangareddy District, Telengana 502 307, India., se encontraba certificado según lo indicado en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.
- 2.11. Aunque el interesado declara que el tamaño del lote corresponde a no menos del 10% del tamaño de lote industrial, no indica el tamaño de este. Adicionalmente, se evidenció en los certificados de análisis de los lotes 215/011 (Imatinib mesilato 400 mg tabletas) y 215/012 (Imatinib mesilato 100 mg tabletas), que el tamaño de lote es de 1000 tabletas (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.12 TIROXIN® 62

Expediente : 20008603
Radicado : 20201238234 / 20221215889 / 20231249247
Fecha : 11/12/2020
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 62 mcg

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2023040194 de 1 de septiembre de 2023 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la información que allegó el interesado mediante radicado 20221215889, en relación al concepto del Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte Numeral 3.1.7.14., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del interesado allegados en el recurso de reposición en el sentido que, la información y aclaraciones justifican y confirman el cumplimiento de los parámetros de validación para la metodología analítica desarrollada para el principio activo

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Levotiroxina, considerando lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, por lo cual esta Sala considera adecuados los perfiles comparativos basados en la proporcionalidad de dosis para el producto Tiroxin ® 62 mcg tabletas fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., frente al biolote Tiroxin ® 150 mcg fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S.

La Sala Especializada de Medicamentos-SEM recomienda al Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional proceder con la verificación de los demás requisitos de calidad, respecto al estudio de la modificación solicitada para el producto Tiroxin ® 62 mcg.

3.1.7.13 SUNITINIB 50 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20196450
Radicado : 20201258223 / 20221213991
Fecha : 30/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA, S.A.
Fabricante : PHARMACARE PREMIUM LTD

Composición:
Cada cápsula dura contiene sunitinib 50 mg

Forma farmacéutica: cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005635 emitido mediante Acta 15 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

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

1. El interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 15 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.7., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Sunitinib 50 mg cápsulas duras fabricado por Pharmacare Premium con domicilio en HHF003 Hal Far Industrial Estate, Hal Far Birzebbugia BBG 3000, Malta, frente al producto de referencia Sutent® 50 mg cápsulas duras fabricado por Pfizer Limited con domicilio en Reino Unido.
2. Adicionalmente, el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta No. 15 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.7., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda, negar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis para los productos Sunitinib 12.5 mg y Sunitinib 25 mg cápsulas duras fabricados por, Pharmacare Premium con domicilio en HHF003 Hal Far Industrial Estate, Hal Far Birzebbugia BBG 3000 , Malta dado que en los nuevos perfiles de disolución presentados no se incluyó el Biolote empleado en la realización del estudio *in vivo* (LOTE: 7XE02/72361 manufacturado en abril de 2017) y tampoco se evidencia una justificación y/o caracterización del

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nuevo lote empleado en donde se demuestre que mantiene las mismas condiciones del producto de referencia.

Adicionalmente, negar los perfiles de disolución para los productos Sunitinib 12.5 mg y Sunitinib 25 mg cápsulas duras fabricados por Remedica con domicilio en Aharon Street, Limassol, Industrial Estate, Building 5-Hormones & Corticosteroids, Building 10-antineoplastic & immunomodulating agents, Limassol, 3056, Chipre, frente al biolote del producto Sunitinib 50 mg cápsulas duras fabricado por Pharmacare Premium, Malta dado que no fueron allegados nuevos perfiles de disolución comparativos; por lo tanto, no fue demostrada la bioequivalencia.

3.1.7.14 SUNIB ® 50

Expediente : 20195565
Radicado : 20201255812 / 20221211985 / 20231276887
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Laboratorios Stein S.A / Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos
Fabricante : Lotus Pharmaceutical Co. Ltd

Composición:

Cada cápsula contiene sunitinib malato equivalente a 50 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula

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

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada en el Radicado 20231276887 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar cuál polimorfo será el utilizado en la fabricación del producto, tenga en cuenta que no puede ser modificado sin previa autorización del Invima.
2. Aclarar por qué el estudio de bioequivalencia se realizó con voluntarios sanos, considerando que en guías de bioequivalencia para sunitinib de agencias de referencia para el Invima el criterio es desarrollarlo con personas que estén recibiendo una dosis establecida del producto Sunitinib Maleato cápsula.
3. Allegar el soporte que demuestre que los centros relacionados en cada una de las etapas se encuentran certificados por una autoridad sanitaria reconocida por el Invima, en la fecha en la cual se desarrolló el estudio (artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
4. Allegar nuevamente el “Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079” diligenciada la información de forma correcta, exacta y completa para el producto test y producto referencia. Tenga en cuenta que el formato allegado presenta inconsistencias en algunos ítems de la información ejemplo en concentración

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

colocan presentaciones; en el titular colocan información del fabricante, adicionalmente, no registran el número de lote y la potencia no corresponde, entre otros.

5. Allegar los certificados de calidad de los productos que fueron utilizados en el estudio.
6. Aclarar el nombre comercial del producto test ya que en el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) código ASS-RSA-FM079” registraron Sunitinib cápsula 50 mg.
7. Allegar el certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del centro Norwich Clinical Services Pvt Ltd que evidencie que estaba autorizado para desarrollar las etapas clínica, analítica y estadística, emitido por una agencia reconocida por Invima (artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
8. Aclarar la información presentada en el folio 134, la cual no corresponde al producto Sunib® 50 mg, se evidencia que no está relacionado con el estudio de bioequivalencia, hace precisión que cada cápsula dura contiene sunitinib 12,5 mg equivalente a 16,7 mg de sunitinib malato.
9. Allegar la validación de la técnica analítica con los datos primarios (pesos y áreas) y los cromatogramas de todas las pruebas realizadas (20% del total obtenido).
10. Allegar la póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio *in vivo*, en la que se refleje el objeto de la póliza, estudio cubierto y fecha de vigencia de la misma emitido por la aseguradora.

3.1.7.15 SUNIB ® 25

Expediente : 20195563
 Radicado : 20201255807 / 20231170148 / 20231276881
 Fecha : 30/12/2020
 Interesado : Laboratorios Stein S.A / Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos
 Fabricante : Lotus Pharmaceutical Co. Ltd

Composición:

Cada cápsula contiene sunitinib malato equivalente a 25 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula

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

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada en el Radicado 20231276881 del producto Sunib 25 mg la Sala Especializada de Medicamento de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar cual es el polimorfo que será utilizado en la fabricación del producto , tenga en cuenta que no puede ser modificado sin previa autorización del Invima.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Diligenciar el Formato de Presentación y Evaluación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) con los datos que corresponden al producto referencia y al producto test para sunitinib de 25 mg, se evidencia que presenta información del producto referencia de 25 mg fabricado por Pfizer y del producto test 50 mg fabricado por Lotus Pharmaceutical Co. Tenga en cuenta que la información debe ser clara, correcta y exacta para cada producto. Cabe señalar que si no presenta estudio *in vivo* no debe diligenciar los espacios relacionados con esta información.
3. Allegar la validación de la metodología analítica para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro que debe estar reconocido por una de las agencias definidas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. Asimismo, las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología. Cabe señalar que, debe allegar para cada pH la respectiva validación con los datos primarios (pesos, preparación de las muestras y áreas) para las pruebas realizadas, entre ellas, precisión intermedia. Adicionalmente, allegar la técnica analítica utilizada para el perfil de disolución a cada pH con sus respectivos soportes analíticos y la evidencia (datos y soportes analíticos) de que consideraron la interferencia de la cápsula.
4. Aclarar por qué utilizan en la determinación instrumental el análisis espectrofotométrico y no otra técnica más sensible, como es HPLC. Además, allegar la monografía que describe la técnica de disolución.
5. Aclarar los resultados presentados en el folio 73 y 114 (tabla 2) de precisión en medio ácido clorhídrico 0,1N para el producto de concentración 25 mg.
6. Aclarar los resultados obtenidos en la prueba de precisión para la concentración de 25 mg presentada en la tabla 2 “*Resultados de sistema de precisión para cada dosis*” folio 73 frente a los datos obtenidos para las otras concentraciones, ya que son superiores.
7. Aclarar la prueba de linealidad en medio ácido clorhídrico 0.1 N, se evidencian que las absorbancias obtenidas están en un rango menor a 0.3, lo cual no es óptimo en espectrofotometría (tabla 18 folio 124), teniendo en cuenta que es el mismo medio de disolución de calidad. Adicionalmente, aclarar por qué determinan la concentración de 0,05 mg/mL para la determinación en la prueba de precisión, considerando que la absorbancia no es óptima en esta técnica analítica. Este comportamiento analítico evidencia un comportamiento similar a los pH 4,5 y 6,8.
8. Aclarar la fecha de realización de los perfiles de disolución frente a la fecha de realización de la validación.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

9. Allegar los certificados de análisis de los lotes de los productos referencia y test utilizados los perfiles de disolución

10. Allegar un comparativo de composición, procesos de fabricación entre los productos test y referencia considerando que está optando por perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis.

Tenga en cuenta que, de presentar nueva información analítica, debe considerar que la validación sea realizada previo a los perfiles de disolución.

Se informa que la aprobación del estudio *in vitro* de la concentración de 25 mg está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* de la concentración de 50 mg, el cual se encuentra en evaluación (Radicado 20201255812).

3.1.7.16 SUNIB ® 12.5 mg

Expediente : 20195586

Radicado : 20201255884 / 20231276896

Fecha : 30/12/2020

Interesado : Laboratorios Stein S.A / Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Fabricante : Lotus Pharmaceutical Co. Ltd

Composición:

Cada cápsula contiene sunitinib malato equivalente a 12,5 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula

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

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada mediante Radicado 20231276881 para el producto Sunib 12,5 mg la Sala Especializada de Medicamento de la Comisión revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar cual es el polimorfo que será utilizado en la fabricación del producto, tenga en cuenta que no puede ser modificado sin previa autorización del Invima.
2. Diligenciar el Formato de Presentación y Evaluación de Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) con los datos que corresponden al producto referencia y al producto test para sunitinib de 12,5 mg, se evidencia que presenta información del producto referencia de 12,5 mg fabricado por Pfizer y del producto test 50 mg fabricado por Lotus Pharmaceutical Co. Tenga en cuenta que la información debe ser clara, correcta y exacta para cada producto. Cabe señalar que si no presenta estudio *in vivo* no debe diligenciar los espacios relacionados con esta información.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Allegar la validación de la metodología analítica para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro que debe estar reconocido por una de las agencias definidas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, modificado por el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022. Asimismo, las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología. Cabe señalar que, debe allegar para cada pH la respectiva validación con los datos primarios (pesos, preparación de las muestras y áreas) para las pruebas realizadas, entre ellas, precisión intermedia. Adicionalmente, allegar la técnica analítica utilizada para el perfil de disolución a cada pH con sus respectivos soportes analíticos y la evidencia (datos y soportes analíticos) de que consideraron la interferencia de la cápsula.
4. Aclarar por qué utilizan en la determinación instrumental el análisis espectrofotométrico y no otra técnica más sensible, como es HPLC. Además, allegar la monografía que describe la técnica de disolución.
5. Aclarar los resultados presentados en el folio 73 y 114 (tabla 2) de precisión en medio ácido clorhídrico 0,1N para el producto de concentración 12,5 mg.
6. Aclarar los resultados obtenidos en la prueba de precisión para la concentración de 12,5 mg presentada en la tabla 2 *“Resultados de sistema de precisión para cada dosis”* folio 73 frente a los datos obtenidos para las otras concentraciones, ya que son superiores.
7. Aclarar la prueba de linealidad en medio ácido clorhídrico 0.1 N, se evidencian que las absorbancias obtenidas están en un rango menor a 0.3, lo cual no es óptimo en espectrofotometría (tabla 18 folio 124), teniendo en cuenta que es el mismo medio de disolución de calidad. Adicionalmente, aclarar por qué determinan la concentración de 0,05 mg/mL para la determinación en la prueba de precisión, considerando que la absorbancia no es óptima en esta técnica analítica. Este comportamiento analítico evidencia un comportamiento similar a los pH 4,5 y 6,8.
8. Aclarar la fecha de realización de los perfiles de disolución frente a la fecha de realización de la validación.
9. Allegar los certificados de análisis de los lotes de los productos referencia y test utilizados los perfiles de disolución.
10. Allegar un comparativo de composición, procesos de fabricación entre los productos test y referencia considerando que está optando por perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis.

Tenga en cuenta que, de presentar nueva información analítica, debe considerar que la validación sea realizada previo a los perfiles de disolución.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se informa que la aprobación del estudio *in vitro* de la concentración de 25 mg está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* de la concentración de 50 mg, el cual se encuentra en evaluación (Radicado 20201255812).

3.1.7.17 VELANS® XR 150

Expediente : 20195709
Radicado : 20201256392 / 20231290592
Fecha : 30/12/2020
Interesado : EXELTIS SAS
Fabricante : LABORATORIOS LICONSA S.A

Composición:

Cada tableta contiene venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 150 mg

Forma farmacéutica: tableta osmótica de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009450 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 SEM numeral 3.1.7.6, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2022 SEM numeral 3.1.7.6., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* con alimentos para el producto Pryder® Venlafaxina (clorhidrato) 150 mg tableta de liberación prolongada, fabricado por Laboratorio Liconsa S.A con domicilio en Azuqueca de Henares (Guadalajara) España., frente al producto de referencia Vandral Retard® Venlafaxina (Clorhidrato) 150 mg cápsula de liberación prolongada fabricado por Wyeth.

3.1.7.18 SUNITINIB 50 MG CAPSULAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201257345 / 20211238533
Fecha : 30/12/2020
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.
Fabricante : REMEDICA LTD

Composición: Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013757 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.5., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

1. El interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 14 de 2021 SEM Numeral 3.1.7.5., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayuno y con comidas para el producto SUNITINIB 50 MG CAPSULAS fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al producto de referencia Sutent 50 mg (Sunitinib malato), de Pfizer Ltd. Reino Unido.

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote de 100.000 cápsulas. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lote industrial sin estudio *in vitro*, según corresponda.

Lo anterior, conforme a lo conceptuado para el trámite con Radicado 20201223381, en el numeral 3.1.3.2 de la presente Acta.

2. Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el estudio *in vitro* por proporcionalidad de dosis para los productos Sunitinib 12.5 mg cápsulas duras, Sunitinib 25 mg cápsulas duras y Sunitinib 37.5 mg cápsulas duras fabricados por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al biolote del producto Sunitinib 50 mg cápsulas duras fabricado por Remedica Ltd Aharnon street Limassol Industrial Estate 3056, Limassol, Chipre, frente al producto Sutent 50 mg (Sunitinib Malato), de Pfizer Ltd. Reino Unido.

Lo anterior, conforme a lo conceptuado para los trámites con Radicados 20201257286 (Sunitinib 12.5 mg cápsulas duras) y 20201251460 (Sunitinib 37.5 mg cápsulas duras), en los numerales 3.1.3.1 y 3.1.3.3 de la presente Acta.

3.1.7.19 METFORMINA CLORHIDRATO 850 MG

Expediente : 20195350
Radicado : 20201254847 / 20221158756 / 20221176798
Fecha : 30/12/2020
Interesado : DENK PHARMA GMBH & CO. KG
Fabricante : Dragenopharm Apotheker Puschi GmbH

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada en el Radicado 20221158756 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

1. Aclarar en cuáles centros o instituciones donde se realizó el estudio de bioequivalencia *in vivo* (etapa clínica, estadística y bioanalítica); adicionalmente, allegar la certificación otorgada por una agencia regulatoria reconocida por el

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Invima (Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 modificado por el artículo de la Resolución 662 de 2022) que evidencie que estaba autorizada para realizar el estudio en el periodo en que se desarrolló.
2. Allegar certificación de una agencia reconocida por el Invima de que el Instituto (Clínica Universitaria en Sofia, Bulgaria) estaba avalado para hacer estudios *in vivo* de bioequivalencia.
 3. Allegar el estudio *in vivo* posprandial considerando que el producto de referencia es administrado con o sin comidas, debe tener en cuenta dar cumplimiento a la Resolución 1124 de 2016.
 4. Aclarar quién es el fabricante del producto terminado, en el folio 130 del Radicado 20221158756 indica que el producto de prueba fue fabricado por Dragenopharm, Apotheker Püschl GmbH & Co. KG, Göllstr. 1, Tittmoning, Alemania; adicionalmente, aclarar si corresponde al fabricante que está presentando en la solicitud de registro sanitario para el producto Metformina Clorhidrato 850 mg de DENK PHARMA GmbH & Co. KG.
 5. Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro (numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016).
 6. Considerando que presenta un estudio de bioequivalencia *in vivo* con código 402-34-99-05-0000 realizado en 1999 debe allegar soporte técnico, que evidencie que el producto test utilizado en el estudio no ha presentado ningún cambio que afecte la biodisponibilidad frente al producto que está presentando ante el Invima para obtención de registro sanitario; para ello allegar un comparativo de los componentes de la formulación, proceso de fabricación, tamaño de lote (630.000 tabletas), controles de calidad de materias primas y producto terminado, sitio de fabricación con sus respectivos certificados de Buenas Prácticas de Manufactura.
 7. Allegar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante, debe evidenciar que estaba vigente en el periodo en el cual se fabricó el producto test. Tenga en cuenta que el certificado debe ser emitido por agencias regulatorias reconocidas por el Invima (Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 modificado por el artículo de la Resolución 662 de 2022).
 8. Allegar el certificado de calidad del producto de referencia que evidencie la potencia (numeral 7.3.2 de la Resolución 1124 de 2016), por cuanto, el presentado no contiene esa información; tenga en cuenta que el contenido del IFA(s) del producto de referencia debe estar cerca de lo declarado en la etiqueta y la diferencia entre los dos productos comparados no debe ser más de $\pm 5\%$.
 9. Allegar carta de aprobación del comité de ética para el desarrollo del estudio *in vivo*.
 10. Allegar hoja de vida del investigador principal.
 11. Allegar la validación completa de la técnica analítica, la cual tiene que evidenciar que fue realizada previo al desarrollo del bioanálisis; allegar los soportes analíticos (20% de los cromatogramas del total obtenido, estos deben contener la información que permita trazabilidad como nombre de la muestra, fecha de análisis, volumen inyectado, responsable, área, etc), es importante que tenga en cuenta el numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016.
 12. Allegar el cálculo estadístico detallado para la determinación del número de participantes.
 13. Allegar los resultados tabulados de la estabilidad de las muestras en las condiciones a las que fueron sometidas y que comprenda el periodo desde la toma

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la muestra hasta el bioanálisis; adicionalmente, allegar los cromatogramas soportes.

14. Allegar los datos obtenidos de cada participante en cada muestra.
15. Aclarar para el producto test, cuál es el tamaño del lote industrial y el lote utilizado en el estudio de bioequivalencia.
16. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad con la información correspondiente para el producto test y referencia.
17. Allegar la póliza de seguridad que cubrió a los participantes.
18. Allegar el consentimiento informado de los participantes.
19. Allegar la evidencia de que le administraron a los voluntarios la solución de glucosa para el desarrollo del estudio como lo establecen las guías de agencias de referencia.
20. Allegar la declaración firmada en la cual se evidencie que el producto de la referencia corresponde al presentado al grupo de registro.

Allegar nuevamente las tablas del estudio dado que las presentadas no son totalmente legibles.

3.1.7.20 METFORMINA CLORHIDRATO LP 1000 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197266
Radicado : 20211026210 / 20221214686 / 20221273089
Fecha : 16/02/2021
Interesado : MEGA LABS S.A
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: comprimidos de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005724 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.19, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.19., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Metformina clorhidrato tabletas de liberación prolongada, con fórmula cuali-cuantitativa (indicada en la presente respuesta auto 2022005724).

El estudio de bioequivalencia *in vivo* se aprueba con un tamaño de lote menor a 100.000 unidades. Se recuerda al interesado que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño del lote industrial sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.7.21 METFORMINA CLORHIDRATO LP 500 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197267
Radicado : 20211026241 / 20221258492 / 20231018438
Fecha : 16/02/2021
Interesado : MEGA LABS S.A
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg

Forma farmacéutica: comprimidos de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007912 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEM numeral 3.1.7.20, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de *bioequivalencia* mediante el Acta No. 20 de 2021 SEM, Numeral 3.1.7.20., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Metformina Clorhidrato LP 500 mg Comprimidos de liberación prolongada, fabricado por MEGALAB, con domicilio en Ruta 101, Km 23500 Zona Franca Parque de las ciencias-canelones Uruguay, frente al producto de referencia Glifage®XR, fabricado por Merck S.A Ruta dos Banderaintes, 1099 Rio de Janeiro RJ.

Lo anterior por cuanto:

1. En el informe estadístico no se evidenció que en el protocolo establezca la realización del análisis de Outlier para el tratamiento estadístico de los valores %AUCextrap.
2. Se evidencia en el tratamiento de los datos con el análisis de Outlier que son excluidos aquellos valores atípicos (9), el número de participantes para el %AUCextrap fue de 29, y de acuerdo a la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.2.3 la exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable. No se recomienda la repetición del análisis de las muestras de los sujetos.

3.1.7.22 PROPRANOLOL 40 MG

Expediente : 19978181
Radicado : 20211037941 / 20221115320
Fecha : 02/03/2021
Interesado : NOVAMED S.A.
Fabricante : C.I FARMACAPSULAS S.A.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada tableta contiene 40 mg de propranolol

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022003675 emitido mediante Acta 02 de 2022 SEM numeral 3.1.7.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2022 SEM Numeral 3.1.7.9., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos por sistema de clasificación biofarmacéutica para el producto Propranolol 40 mg tableta fabricado por C.I Farmacapsulas SA, Barranquilla frente al producto de referencia Inderal® 40 mg tableta de AstraZeneca, México.

3.1.7.23 APIXABAN 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20198955

Radicado : 20211045291 / 20221158778

Fecha : 10/03/2021

Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Fabricante : Sanofi Zentiva K. S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene apixaban 5,0 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005447 emitido mediante Acta 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.9., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.9., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto apixaban 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sanofi Zentiva k. s., Republica Checa frente al producto Eliquis® (apixaban 5 mg tabletas recubiertas) fabricado por Bristol-Myers Squibb.

3.1.7.24 APIXABAN 2.5 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20198944

Radicado : 20211044948 / 20221158571

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 10/03/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene apixaban 2.5 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022005446 emitido mediante Acta 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.8., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vitro* mediante Acta No. 22 de 2021 SEM numeral 3.1.7.8., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vitro* para el producto apixaban 2.5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sanofi-Colombia frente al producto apixaban 5 mg tabletas recubiertas (Biolote) fabricado por Sanofi-Colombia.

3.1.7.25 ABIRAND 500 mg

Expediente : 20200098
Radicado : 20211062168 / 20231216431
Fecha : 31/03/2021
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S.
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED
Composición:
Cada tableta contiene 500 mg de Abiraterona acetato

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.7.5., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 09 de 2022, numeral 3.1.7.5., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Abirand® (Abiraterona 500 mg tabletas recubiertas) fabricado por MSN Laboratories Limited frente a Zytiga (Abiraterona 500 mg tableta recubierta) fabricado por Janssen Biotech, Inc., USA. Lo anterior por cuanto para el parámetro farmacocinético Cmax los resultados se encuentran por fuera del límite de aceptación, 80,00-125,00%, como lo establece la Resolución 1124 de 2016. En los datos allegados se evidencia un resultado de 75.75% - 95.61% a un intervalo de confianza del

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

90%, el interesado no justificó ese resultado ni aclaró por qué se declara que el producto cumple los parámetros de Bioequivalencia establecidos en la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente, el interesado no allegó CVL o CPP de una agencia sanitaria de referencia para Colombia, lo allegado no corresponde a un CVL O CPP de la agencia sanitaria de Canadá.

**3.1.7.26 PRAMIPEXOL 0.375 mg Tabletas de liberación prolongada
PRAMIPEXOL 0.75 mg Tabletas de liberación prolongada
PRAMIPEXOL 1.5 mg Tabletas de liberación prolongada
PRAMIPEXOL 3.0 mg Tabletas de liberación prolongada**

Expediente : 20206834
Radicado : 20211141743
Fecha : 21/07/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 0,375 mg Clorhidrato de Pramipexol (Monohidrato)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 0,75 mg Clorhidrato de Pramipexol (Monohidrato)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 1,5 mg Clorhidrato de Pramipexol (Monohidrato)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 3,0 mg Clorhidrato de Pramipexol (Monohidrato)

Forma farmacéutica: Tabletas liberación prolongada

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

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

In vivo (PRAMIPEXOL 0.375 mg):

1. Allegar el 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica identificada con código MV(I)-259-17 y MV(I)-259-17 Adenda 1. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
2. Aclarar si el lote evaluado en el estudio se trata de un lote piloto o industrial ya que en el certificado de análisis del producto test (Folios 819-822) se indica que el tamaño del lote EMR189 es de 100.000 tabletas y en el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) diligencian que el tamaño de lote evaluado y lote industrial es de 100.000 tabletas. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3. Justificar por qué el certificado de BPM allegado corresponde a una fecha posterior (2019) a la de fabricación del producto test (2015-07-01). Lo anterior indica que el estudio fue realizado en un tiempo previo al otorgamiento de las BPM del fabricante del producto de estudio.
4. Justificar el por qué no participaron mujeres en el estudio *in vivo* tanto para el estudio en ayunas identificado con código 0620-17, como en condiciones de alimentación identificado con código 0621-17; ya que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos, indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
5. Adjuntar copia de la póliza que cubrió posibles eventualidades durante el desarrollo del estudio *in vivo* tanto para el estudio en ayunas identificado con código 0620-17, como en condiciones de alimentación identificado con código 0621-17.
6. Allegar hoja de vida del co-investigador Dr. Adarsh Kumar Garg, para el estudio en ayunas identificado con código 0620-17 y hoja de vida del co-investigador Dr. Ketul Modi, para el estudio en condiciones de alimentación identificado con código 0621-17.
7. Allegar “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada ya que se evidenció que:
 - En la información para el ítem 4.2 Producto de referencia / comparador, no se diligenció el país del fabricante; sin embargo, en los folios 830 y 5577 se evidencia que es Alemania. Asimismo, en importador diligenciaron N.A. y se evidencia en los mismos folios que el producto es importado por Brasil.
 - Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio requerido por el interesado, y en su caso en todos los parámetros se consigna un rango que supera las 50 hojas.

***In vitro* (PRAMIPEXOL 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg):**

1. Aclarar el por qué para la concentración de 1.5 mg se realizaron perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis, si se evidencia que no hay proporcionalidad de los excipientes laurilsulfato de sodio (excipiente crítico) y fosfato de hidrogeno de calcio anhidro con respecto a las fórmulas cuali-cuantitativas para las concentraciones de 0.75 mg y 0.375 mg (Folios 12277-12278, 12323-12324, 12369-12370). (Numeral 10.3.1., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
2. Allegar los perfiles de disolución comparativos con su respectivo cálculo para el valor de f_2 a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad (medio QC) y soportes cromatográficos (mínimo 20%), para la concentración de 3.0 mg, toda vez que la solicitud indica: “(...) *aprobación de la Bio-exención a las otras concentraciones del producto PRAMIPEXOL; 0.375 mg vs. 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg*”. Lo anterior, debido a que no se evidenció tal información para esta concentración.
Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
3. Allegar los perfiles de disolución para control de calidad (medio QC) para los productos de 0.75 mg y 1.5 mg, con la respectiva validación de la metodología analítica (donde se incluya la evaluación de los parámetros: especificidad, linealidad/intervalo, límite de cuantificación, exactitud/recuperación, precisión,

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

efecto del filtro y estabilidad de la solución muestra y solución estándar), incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Recuerde que la validación debe estar firmada y fechada y esta se debe realizar previo a la realización de los perfiles de disolución (Numerales 7.8 y 10, Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

4. Justificar técnicamente el no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos a los pH 1.2 y 4.5; lo anterior, por cuanto se evidencia que algunos puntos de tiempo para el producto de referencia y test (Folios 9744-9749, 9750-9755), tienen un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% (Numeral 10.6, anexo técnico, Resolución 1124 de 2016).
5. Justificar el por qué la validación analítica para los medios pH 1.2, pH 4.5 y pH 6.8 se realizó posterior a los perfiles de disolución comparativos. Tenga en cuenta que, la validación debe realizarse previo a la realización de los perfiles de disolución.
6. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación analítica identificada con código MVR/EMB/174-00 (pH 1.2), MVR/EMB/175-00 (pH 4.5) y MVR/E/1452 (pH 6.8) tanto para el método como para el sistema. Los cromatogramas deben tener información que permita trazabilidad: fecha de análisis, volumen de inyección, identificación de la muestra, etc.
7. Allegar los parámetros de la validación de la metodología analítica: exactitud/recuperación, estabilidad de la solución muestra y solución estándar para los medios de pH 1.2 y 4.5; y efecto del filtro para los medios de pH 1.2, 4.5 y 6.8.
8. Aclarar el por qué en la validación allegada solo evaluaron 3 puntos de tiempo: 2, 9 y 24 horas y se realizó con 6 unidades, teniendo en cuenta que en los perfiles de disolución se evaluaron puntos de tiempo de 1, 2, 4, 6, 9, 12, 16, 20 y 24 horas y con 12 unidades de los productos test de 0.75 mg y 1.5 mg.
9. Allegar cálculo f_2 para los productos de 0.75 mg y 1.5 mg a los pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad (Numerales 10.3.3 y 10.6., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
10. Allegar los certificados de análisis de los productos de prueba y de referencia utilizados en los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis, incluyendo la prueba de potencia:
 - Pramipexol diclorhidrato ER tabletas 0.75 mg, número de lote: M014070, fecha de vencimiento: 2022-09;
 - Pramipexol diclorhidrato ER tabletas 1.5 mg, número de lote: M002037, fecha de vencimiento: 2022-01;
 - Pramipexol diclorhidrato ER tabletas 0.375 mg, número de lote: M014072, fecha de vencimiento: 2022-09;
 - Del producto pramipexol diclorhidrato ER tabletas 3.0 mg, no se evidenció información alguna.

Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.

11. Indicar el tamaño del lote de los productos de 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 sobre el cual se realizaron los estudios de perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
12. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados en la validación de la metodología analítica y en los perfiles de disolución comparativos a los pHs 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

13. Allegar pruebas de disolución adicionales usando varias concentraciones de etanol en el medio de disolución como lo indican las guías internacionales de referencia para Colombia.
14. Aclarar por qué no se utilizó el biolote (EMR189), en los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis para los productos de 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg. Cabe aclarar que, los perfiles de disolución se evalúan frente al biolote.
15. Allegar “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada, ya que se evidenció que:
 - En la información para el ítem 4.2 Producto test, no se diligenció el número y tamaño de lote de los productos de 0.75 mg, 1.5 mg y 3.0 mg.
 - Tenga en cuenta que el formato es muy claro en la información que se espera encontrar en el folio requerido por el interesado, y en su caso en todos los parámetros se consigna un rango que supera las 50 hojas.

Se le recuerda al interesado que los perfiles de disolución comparativos por proporcionalidad de dosis están condicionados a la aprobación del estudio *in vivo*.

3.1.7.27 STALEVO® COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR 200/50/200 MG

Expediente : 19995528
Radicado : 20211229184
Fecha : 29/10/2021
Interesado : Novartis de Colombia SA
Fabricante : Orion corporation

Composición: levodopa/carbidopa/entacapone 50/12.5/200, 75/18.75/200, 100/25/200, 125/31.25/200, 150/37.5/200, 200/50/200.

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos

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

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

1. Allegar los soportes cromatográficos de los perfiles de disolución para la modificación presentada para el producto Stalevo® comprimidos 200 mg /50 mg/200 mg, (mínimo 20% de los cromatogramas obtenidos que evidencien área, tiempo de retención, fecha de inyección, muestra a la que corresponde, etc).

3.1.7.28 LAMIDUS ER ® LAMOTRIGINA 50 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20214988

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20211232651
Fecha : 04/11/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A.
Fabricante : CADILA HEALTHCARE LIMITED.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 50 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

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

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

Allegar el estudio *in vivo* en ayuno y con comidas para el producto Lamidus ER® 50 mg tabletas de liberación prolongada, esto considerando la guía para bioequivalencia de agencia regulatoria, aceptada por el Invima para el producto y forma farmacéutica.

Allegar soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron la etapa clínica, estadística y analítica se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en la fecha que cubre la realización del estudio (Artículo 2 de la Resolución 662 de 2022), toda vez que, la Sala encuentra que el centro Micro Therapeutic Research tiene cuestionamientos desde 2017 por una agencia de referencia para Colombia ([Micro Therapeutic Research - referral | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#) revisado febrero 2024).

Aclarar la vida útil del producto, allega información de fecha de fabricación de 03/2014 y fecha de vencimiento 08/2014.

Allegar nuevamente los documentos 1328 a 1336 por cuanto la información no es legible.

Allegar la prueba de límite de cuantificación evidenciando el límite inferior con los soportes del procedimiento de la determinación, datos primarios y soportes cromatográficos.

Allegar evidencia de la póliza de seguro que tuvieron los participantes en el estudio.

Tenga en cuenta que no es viable aceptar perfiles de disolución para optar a bioequivalencia por bioexención basada en la proporcionalidad de dosis.

3.1.7.29 VILDIACIP M® 50 MG/1000 MG

Expediente : 20215103
Radicado : 20211233935
Fecha : 05/11/2021
Interesado : CIPLA LTD

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Vildagliptina, 1000 mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia *in vivo* con comidas código 19ANE-3243 para el producto Vildiacip M® Vildagliptina/metformina 50 mg / 1000 mg tabletas fabricado por SAG Manufacturing S.L.U. Carretera Nacional I, Km 36 San Agustín de Guadalix 28750 España frente al producto Eucreas (Vildagliptina/metformina 50 mg / 1000 mg) comprimidos fabricado por Novartis Europharm Limite.

3.1.7.30 VILDIACIP M® 50 MG/850 MG

Expediente : 20215285

Radicado : 20211236612

Fecha : 09/11/2021

Interesado : CIPLA LTD

Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Vildagliptina, 850 mg metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia *in vivo* con comidas código 18ANE-3019 para el producto Vildiacip M® Vildagliptina/metformina 50 mg / 850 mg tabletas fabricado por SAG Manufacturing S.L.U. Carretera Nacional I, Km 36 San Agustín de Guadalix 28750 España frente al producto Eucreas (Vildagliptina/metformina 50 mg / 850 mg) comprimidos fabricado por Novartis Europharm Limite.

3.1.7.31 MAXGALIN 150

Expediente : 20215866

Radicado : 20211241808

Fecha : 16/11/2021

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : SUN PHARMACEUTICAL IND

Composición:
Cada cápsula contiene 150 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: cápsula

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

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

1. **Aclarar la solicitud presentada para el producto Maxgalin® 150 mg cápsula el expediente 20215866, por cuanto no tiene registro sanitario aprobado, la solicitud que presenta es registro nuevo sin embargo en el formulario único de medicamentos (folio 4), en las observaciones indica solicitud de renovación de registro sanitario de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia y perfiles de disolución, lo cual no aplica.**
2. **Aclarar cuál es el objetivo al citar el producto Pregabalina de 300 mg con Radicado 20191102564 expediente 20066849 indicando cambio de fabricante, tenga en cuenta que debe realizar el respectivo trámite para cada expediente por cuanto en este trámite no se hará pronunciamiento de cambio de fabricante para el expediente 20066849.**
3. **Frente producto Maxgalin® pregabalina 150 mg cápsula considerando que no tienen el mismo fabricante, el interesado debe tener en cuenta lo establecido en el numeral 10.3.2.1., de la Resolución 1124 de 2016, que establece para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis deben tener los productos el mismo proceso de fabricación, lo cual no es soportado considerando que tienen fabricantes diferentes y se evidencia que el producto Maxgalin® 300 mg expediente 20066849 tiene aprobado el registro sanitario vigente con una composición cualicuantitativa que no aplica para optar a proporcionalidad por dosis entre los productos Maxgalin® 300 mg y 150 mg. Adicionalmente, al revisar el expediente del producto pregabalina de 300 mg que referencia con Radicado 20191102564 no tiene estudio de bioequivalencia *in vivo* aprobado requisito para optar a bioexención por proporcionalidad.**
4. **Aclarar cuál es la razón de tener manitol (48 mg -24%) en la composición del producto Maxgalin® pregabalina 150 mg cápsula, debido a que este excipiente afecta la farmacocinética del producto, adicionalmente, este excipiente no está presente en el producto de referencia Lyrica® 150 mg. El interesado debe tener en cuenta lo que establece la Resolución 1124 de 2016 numeral 10.1.1 frente a solubilidad, permeabilidad, disolución y examen crítico de los excipientes del producto farmacéutico, pues estos son los cuatro factores principales que rigen la**

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tasa y grado de absorción del IFA en las preparaciones sólidas de liberación inmediata. Las características del principio activo Pregabalina por ser clase I según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica no justifica el uso de manitol como excipiente. Adicionalmente, tenga en cuenta que no se acepta la razón que presenta donde indica que la cantidad de manitol se ajusta con base en el aporte de pregabalina para mantener el peso del relleno de la cápsula, este activo no se acepta con función de relleno, ni ajuste de la cantidad.

5. Tenga en cuenta que el estudio presentado *in vivo* realizado por Terapia S.A de los productos Pregabailina 300 mg fabricado por Ranbaxy Laboratories Limited, India frente a Lyrica® 300 mg de Pfizer no es considerado para evaluación por cuanto el producto Pregabalina 300 mg expediente 20066849 debe surtir la aprobación de los cambios que presenta y ser sometido ante el Instituto en el expediente que le corresponde, de allí que no sea tampoco considerada la posibilidad de optar a bioexención por proporcionalidad de dosis frente a un producto de mayor concentración por no cumplir los criterios establecidos.

Tenga en cuenta lo establecido en el numeral 7.8 de la Resolución 1124 de 2016 que dice para todos los informes de estudio de bioequivalencia el interesado debe presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro sanitario, lo cual no está cumpliendo para el producto de Maxgalin® 300 mg que presenta en el estudio *in vivo* y en consecuencia no es viable para optar bioexención para la concentración de 150 mg.

Frente a los perfiles de disolución allegados:

De acuerdo con lo establecido en el numeral 3 del requerimiento con la composición que presenta debe evaluar el cumplimiento de lo descrito allí de lo contrario no es viable bioexención tampoco por Sistema de Clasificación biofarmacéutica.

6. Aclarar cuales fueron los centros que realizaron los perfiles de disolución y adicionalmente, allegar la autorización emitida por alguna agencia reconocida por el Invima para realizar los perfiles de disolución que según información allegada fueron desarrollados en Nueva Deli; adicionalmente, deben presentar los cromatogramas de las muestras con información que permita trazabilidad como es responsable, fecha, volumen de inyección, etc.
7. Allegar la validación de la técnica analítica de los perfiles de disolución, la cual debe haberse desarrollado antes del desarrollo de los perfiles de disolución; adicionalmente, allegar los soportes analíticos que corresponden al 20% del total obtenidos, tenga en cuenta que deben reflejar responsable, fecha, volumen de inyección, áreas, etc.
8. Tenga en cuenta que al presentar bioexención por Sistema de Clasificación debe presentar los resultados de la prueba de solubilidad con la respectiva validación y lo correspondiente a permeabilidad numerales 10.1.1.1. y 10.1.1.2
9. Al no presentar perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis frente a un biolote, se le informa que no se hace requerimiento, así las cosas si el interesado

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

opta por presentar en la respuesta a auto alguna información correspondiente a perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis, tiene que considerar que no aplica generarle ningún requerimiento por cuanto no fue presentada la información correspondiente para evaluar en el radicado inicial, perdiendo la oportunidad de subsanar algún faltante sino se dará un concepto de fondo aprobar o negar, ya que no aplica hacer un doble requerimiento .

10. Allegar el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) con los datos correspondientes al producto test que corresponde al expediente 20215866 producto Maxgalin® 150 mg, por cuanto allega información del producto con concentración de 300 mg.

3.1.7.32 MAXGALIN 300, Pregabalina 300 mg Cápsulas

Expediente : 20066849
Radicado : 20211242144 / 20231042532
Fecha : 16/11/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTE S.A
Fabricante : SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LIMITED

Composición:
Cada cápsula contiene 300 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: cápsula dura

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

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

- **Allegar los soportes de la modificación conforme a la guía “ASS-RSA-GU82 Guía Para Realizar Modificaciones A Los Registros Sanitarios Con Impacto En La Calidad De Medicamentos Síntesis Química, Gases Medicinales Y Radiofármacos”, debido a que en el formato de diligenciamiento indica que allega 237 folios y no se evidencia información sobre los perfiles de disolución. (Numeral 10.5., anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
- **Por cuanto no se evidencia que el estudio de bioequivalencia *in vivo* esté aprobado, este trámite de modificación con estudio previo estará condicionado a la aprobación del estudio *in vivo*, el cual fue presentado bajo el Radicado No. 20191102564, expediente No. 20066849. Por lo anterior, se recomienda dar respuesta a lo requerido en el Acta 10 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.22.**

**3.1.7.33 RIVAROXABAN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS
RIVAROXABAN 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS
RIVAROXABAN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Expediente : 20204324
Radicado : 20211113150 / 20211137001 / 20211247612 / 20231247944 /
20231335992
Fecha : 23/11/2021
Interesado : CLÍNICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : AIZANT DRUG RESEARCH SOLUTIONS PRIVATE LTD.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban
- Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Rivaroxaban
- Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011014 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *de bioequivalencia* mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Segunda parte, Numeral 3.1.7.14., La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto Rivaroxaban 20 mg, 15 mg y 10 mg, fabricado por Aizant Drug Research Solutions Private Ltd. (India), con domicilio en Mfg. Block-B, Survey N° 172/173 Apparel Park Road, Dulapally Village, Dundigalgandimaisamma Mandal, Medchal-Malkhajgiri District, Hyderabad-500100 Telangana India, frente al producto de referencia Xarelto® 20 mg y 15 mg, fabricado por Bayer Pharma AG y Bayer AG (Alemania).

3.1.7.34 MARTESIA 150 MG COMPRIMIDOS DIVIDIDOSIS

Expediente : 20221890
Radicado : 20221025255
Fecha : 03/02/2022
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada tableta contiene 150 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: tableta

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

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

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudio *in vitro*

Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar certificación que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vitro* se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Se allegó certificado de BPM del centro; sin embargo, no es claro si en la visita para la certificación se evaluó lo relacionado con solubilidad y perfiles de disolución de acuerdo con lo establecido en la circular No. 1000-113-18.
2. Aclarar el tamaño del lote industrial del producto test empleado en el desarrollo de los perfiles de disolución, dado que en el diligenciamiento del formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 indica NO APLICA, mientras que en Folio 323, señala 120000 unidades. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.
3. Allegar certificado de calidad del producto de referencia empleado en el desarrollo del estudio *in vitro*, indicando fecha de fabricación, fecha de vencimiento y potencia.
4. Allegar los datos experimentales de los perfiles de solubilidad del producto de estudio realizados en el rango de pH de 1.2 a 7.5 conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar el soporte bibliográfico de permeabilidad referenciado conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 la Resolución 1124 de 2016.
6. Allegar cromatogramas para los perfiles de disolución del producto de estudio a pH 1.2, 4.5, 6.8 y QC (mínimo 20%)
7. Allegar certificado de calidad de los estándares empleados en el desarrollo de la validación analítica y de los perfiles de disolución.

El Grupo de Registros Sanitarios procederá con la verificación de los demás requisitos para el producto MARTESIA 150 MG COMPRIMIDOS DIVIDOSIS.

3.1.7.35 MARTESIA 75 MG COMPRIMIDOS DIVIDOSIS

Expediente : 20223454
Radicado : 20221032544
Fecha : 18/03/2022
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada tableta contiene 75 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: tableta

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Estudio *in vitro*

Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar certificación que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio *in vitro* se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Se allegó certificado de BPM del centro; sin embargo, no es claro si en la visita para la certificación se evaluó lo relacionado con solubilidad y perfiles de disolución de acuerdo con lo establecido en la circular No. 1000-113-18.
2. Aclarar el tamaño del Lote industrial del producto test empleado en el desarrollo de los perfiles de disolución, dado que en el diligenciamiento del formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 indica NO APLICA, mientras que en Folio 323, señala 250000 unidades. Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Tenga en cuenta que en el numeral 7.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 se indica que un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda.
3. Allegar certificado de calidad del producto de referencia empleado en el desarrollo del estudio *in vitro*, indicando fecha de fabricación, fecha de vencimiento y potencia.
4. Allegar los datos experimentales de los perfiles de solubilidad del producto de estudio realizados en el rango de pH de 1.2 a 7.5 conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar el soporte bibliográfico de permeabilidad referenciado conforme a los lineamientos establecidos en el numeral 10.1 del anexo técnico 1 la Resolución 1124 de 2016.
6. Allegar cromatogramas para los perfiles de disolución del producto de estudio a pH 1.2, 4.5, 6.8 y QC (mínimo 20%)
7. Allegar certificado de calidad de los estándares empleados en el desarrollo de la validación analítica y de los perfiles de disolución.

El Grupo de Registros Sanitarios procederá con la verificación de los demás requisitos para el producto MARTESIA 75 MG COMPRIMIDOS DIVIDOSIS.

3.1.7.36 METFORMINA CLORHIDRATO 850 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20230257

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20221118310
Fecha : 16/06/2022
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : CELOGEN GENERICS PVT. LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 850 mg de metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos considera que el interesado debe cumplir con los siguientes requerimientos en relación con el estudio *in vivo/in vitro*, atendiendo el numeral 7.8 del anexo I de la Resolución 1124 de 2016, dado que el informe del estudio de Bioequivalencia debe proporcionar la documentación completa incluyendo protocolo, realización y evaluación:

Estudio *in vivo*:

1. Allegar estudio *in vivo* con alimentación, dado que solo envían estudio en ayuno y según el numeral 7.4.3.1 de la Resolución 1124 de 2016, si el producto de referencia se administra en estado postprandial, el estudio debe realizarse en estas últimas condiciones.
2. Allegar los protocolos de los estudios *in vivo* realizados para Metformina de 1000 mg de Vergo Pharma Research y de Micro Therapeutic Research Labs Private Limited. Se requiere información utilizada para cálculo del tamaño de muestra, método de aleatorización, si hubo algún enmascaramiento, tiempo de vida media, periodo de lavado, método de selección de los participantes, criterios de inclusión/exclusión, restricción y prohibiciones a los voluntarios (antes, durante y después del estudio), lugar y forma de confinamiento de estos, manejo de retiros o abandonos, cómo se administraron los medicamentos en estudio (condiciones, dosis, horarios), manejo de muestras biológicas (recogida, identificación, volumen), tiempos de recolección de muestras, monitorización de los sujetos durante el estudio, pruebas de laboratorios y/o exámenes aplicados a los participantes antes y después del estudio, manejo de reacciones adversas y procedimientos de urgencia, requerimientos éticos (según normatividad: consentimiento informado, póliza de aseguramiento a los participantes y compromiso de confidencialidad), co-administración de alimentos o líquidos con la dosis o posterior a esta, composición de las comidas, entre otros.
3. Allegar el certificado o acta de la agencia sanitaria que inspeccionó y aprobó el centro en el que realizaron el estudio *in vivo* con Metformina de 1000 mg vs Glucophage 1000 mg: VerGo Pharma Research Pvt. Ltd (Division – VerGo Clinicals), para el momento que se realizó el estudio *in vivo* en mayo-junio de 2017, y para el estudio realizado por Micro Therapeutic Research Labs Private Limited que mencionan en folio 561), atendiendo el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4. Allegar certificación del comité de ética que evaluó y aprobó el protocolo previamente a la iniciación del estudio *in vivo* realizado con metformina de 1000 mg tableta vs Glucophage 1000 mg tableta. Asimismo, allegar información de los investigadores y responsables de cada etapa del estudio, así como las hojas de vida y documentos que respaldaron con su firma.
5. Allegar información del número de lote industrial y la fecha de fabricación del medicamento de prueba en el estudio *in vivo*, así como los certificados de análisis de calidad de los lotes utilizados en dicho estudio, tanto para el medicamento de prueba como para el de referencia. También allegar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para el año en que fue fabricado el producto de prueba, dado que el anexo es de inspección en el año 2020 y el estudio *in vivo* fue realizado entre mayo 11 y junio 16 de 2017.
6. Allegar información del cálculo de muestra, datos antropométricos de los sujetos incluidos, resultados de monitorización de los sujetos durante el estudio, pruebas de laboratorios y/o exámenes aplicados a los participantes antes y después del estudio, motivos de retiro y abandonos, si se presentaron reacciones adversas y procedimientos de urgencia, cómo se manejaron, si hubo enmiendas al protocolo y monitorización del patrocinador.
7. Allegar el reporte de validación del método bioanalítico completo, se requiere desde el código del protocolo de validación, el protocolo, cómo y cuándo la realizaron. Anexar el certificado de análisis del estándar primario e interno, lote, potencia y fecha de expiración respectivas, si utilizaron anticoagulante, si realizaron evaluación de selectividad /especificidad, y contaminación por arrastre, porque no presentan resultados, incluir las curvas de calibración para los estándares, los controles, y para cada corrida analítica. Justificar el reanálisis, reinyección y/o reintegración de muestras. Anexar reporte de estabilidad del analito a corto plazo en la matriz a temperatura ambiente o a temperatura de procesamiento de la muestra. Aclarar si realizaron validación parcial y/o cruzada, porque no anexan información. Allegar los cromatogramas de la validación para el método, para el sistema y para los sujetos del estudio.
8. Allegar estudio de estabilidad a largo plazo que cubra el almacenamiento que fue necesario para las muestras dado que entre el inicio de la etapa clínica y la etapa analítica, según lo reportado pasaron 27 días (2017-05-11 a 2017-06-06), pero en el resumen de validación reportan estabilidad a largo plazo de 20 días y 23 horas a temperatura de 2-8 °C y de 19 días y 20 horas a temperatura de -70 °C ± 15,0°C, e incluso mencionan que las muestras del estudio estuvieron almacenadas máximo hasta 36 días a esa temperatura.
9. Allegar información de la etapa estadística (programa estadístico empleado, procedimiento para el tratamiento de datos, resultados obtenidos para cada individuo, perfiles de concentración-tiempo individuales (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación, y aclarar los resultados dado que reportan resumen de los dos estudios *in vivo* que realizaron, pero sin contextualizarlos (folios 522 y 583, 636 y 681), ver numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

Estudio *in vitro*:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

10. Aclarar la solicitud de la vía de bioexención que requieren, si es para optar a bioexención por proporcionalidad de dosis o a bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico.
11. Aclarar cómo se realizó el cálculo de F2, teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 10.6 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
12. Indicar el centro donde se desarrollaron los perfiles de disolución, y allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrollaron los perfiles de disolución comparativos se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en la fecha que cubre la realización del estudio. (Artículo 2 de la Resolución 662 de 2022).
13. Allegar la certificación de dicho centro de acuerdo con el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
14. Allegar la información correspondiente a las condiciones, equipos y metodología utilizada en la realización de los perfiles de disolución presentados, incluyendo el volumen de muestreo, temperatura, metodología analítica empleada en la cuantificación y si utilizaron tensioactivos. Adjuntar los certificados de análisis de los estándares empleados en la validación analítica y los perfiles de disolución. Justificar el uso del método de canastilla y no de paletas para la disolución de las tabletas. Allegar cromatogramas (mínimo 20%) para los perfiles de disolución en los medios de pH 1,2; 4,5, 6,8.
15. Allegar la validación de la metodología analítica completa que incluya la evaluación de los parámetros: especificidad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para cada uno de los medios de disolución pH 1.2, 4.5 y 6.8, adjuntando los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo el 20% del total de la validación analítica). No es claro la que anexaron en que pH se realizó. Se recomienda que los soportes cromatográficos sean copias del original obtenido del equipo. Recuerde que los cromatogramas deben contener información que permita la trazabilidad tal como nombre de la muestra, área, fecha de análisis, analista, volumen de inyección, etc. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
16. Allegar toda la información solicitada dado que la aprobación del trámite del estudio de bioexención se encuentra condicionado hasta que el estudio *in vivo* se encuentre aprobado.

3.1.7.37 LAMOTRIGINA 25 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20230735
Radicado : 20221122544
Fecha : 22/06/2022
Interesado : SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL S.A.S
Fabricante : Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Composición:
Cada tableta dispersable contiene 25 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tableta dispersable

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

1. Allegar el estudio *in vivo* del producto Lamotrigina 25 mg frente al producto test Lamictal de GlaxoSmithkline Pharmaceutical S.A., en condiciones postprandiales, considerando que la forma farmacéutica del producto es tabletas dispersables que requiere estudios de bioequivalencia realizados en condiciones de ayuno y postprandiales. Lo anterior, de conformidad con los requerimientos dispuestos en el numeral 7.4.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 y a lo indicado en las guías internacionales de referencia para Colombia, considerando que en el inserto del producto test como el de referencia no mencionan una administración específica (Ayuno o alimentación).
2. Allegar el estudio *in vivo* que demuestre la bioequivalencia del producto Lamotrigina 25 mg frente al producto de referencia Lamictal® de GlaxoSmithkline Pharmaceutical S.A en la administración en forma masticable. Lo anterior, debido a que el producto de referencia Lamictal® se puede administrar de forma masticable o disuelto en agua y el inserto allegado para el producto test menciona la misma forma de administración.
3. Justificar el por qué no participaron mujeres para el estudio *in vivo* teniendo en cuenta que en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos indica que, si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio.
4. Justificar el motivo por el cual los sujetos 02 y 11, al presentar paraclínicos de función hepática fuera del rango en las pruebas iniciales, fueron incluidos en el estudio conforme al numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Dado que el interesado informa en el formato de presentación que el fármaco presenta polimorfismo debe aclarar las características del ingrediente activo (características de la forma polimórfica) empleado en la formulación y que ésta siempre será la que se usará en la fabricación del producto. Recuerde que, cambios en la forma polimórfica puede afectar la solubilidad y por tanto el comportamiento farmacocinético del producto.
6. Allegar el 20 % de los cromatogramas obtenidos que evidencien todas las pruebas determinadas en la validación de la metodología analítica incluyendo sus adendas de los parámetros (Fecha de lectura, identificación de la muestra, etc.) conforme al Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
7. Allegar el 20 % de los cromatogramas obtenidos que evidencien todas las pruebas realizadas a los voluntarios (Fecha de lectura, identificación de la muestra, etc.) conforme al Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
8. Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco y que el producto prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro dado que los estudios *in vivo* fueron realizados en el año 2015. Lo anterior de conformidad con

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los requerimientos dispuestos en el numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

9. Aclarar el número de lote del producto de referencia evaluado, debido a que el número de lote mencionado en el FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) no es el mismo presentado en el certificado de análisis de calidad Folio 2497.
10. Allegar póliza de aseguramiento de los participantes vigente durante el tiempo de realización del estudio.
11. Allegar hoja de vida de Mr. Hemang Pathack teniendo en cuenta que en el formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) se indica que es el responsable de la etapa estadística.

3.1.7.38 LAMOTRIGINA 100 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20231032
Radicado : 20221125309
Fecha : 23/06/2022
Interesado : Servicios de Propiedad Industrial S.A.S
Fabricante : Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Composición:
Cada tableta dispersable contiene 100 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tableta dispersable

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

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

1. Se solicita la presentación del estudio *in vivo* de Lamotrigina 100 mg comparado con el producto de referencia Lamictal de GlaxoSmithkline Pharmaceutical S.A., bajo condiciones postprandiales. Dado que el producto es una tableta dispersable, se requieren estudios de bioequivalencia en ayunas y postprandiales, conforme a lo estipulado en el numeral 7.4.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 y las guías internacionales de referencia para Colombia. Esta solicitud se justifica por la falta de especificaciones sobre la administración (en ayunas o con alimentos) en los insertos tanto del producto test como del de referencia.
2. Se requiere una justificación sobre la ausencia de participación femenina en el estudio *in vivo*, en vista de que el numeral 7.2.4 "Selección de los sujetos" del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 especifica la inclusión de ambos sexos cuando el producto farmacéutico esté destinado a su uso en hombres y mujeres.
3. Se solicita la entrega del 20% de los cromatogramas obtenidos que demuestren la realización de todas las pruebas especificadas en la validación de la metodología analítica, incluyendo las adendas correspondientes a los parámetros (como fecha

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de lectura, identificación de la muestra, etc.), de acuerdo con el Numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

4. Allegar póliza de aseguramiento de los participantes vigente durante el tiempo de realización del estudio.

3.1.7.39 LAMOTRIGINA 50 MG TABLETAS DISPERSABLES

Expediente : 20231174
Radicado : 20221127645
Fecha : 28/06/2022
Interesado : SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL S.A.S
Fabricante : Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 50 mg de lamotrigina

Forma farmacéutica: tableta dispersable

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

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

1. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia del producto de prueba Lamotrigina 50 mg, con número de lote CY293001, fabricado por Torrent Pharmaceuticals Limited (India)
2. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia del producto de referencia Lamictal® 50 mg, con número de lote 1331800070, fabricado por GlaxoSmithkline Pharmaceutical S.A., Poland Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
3. Se debe aclarar por qué solo se reclutaron voluntarios hombres, ya que de acuerdo con lo establecido en guías de agencias referencias, debe incluir hombres y mujeres.
4. Se debe allegar información que demuestre que el estudio se realizó adicionalmente en condiciones postpandemiales como lo indican las guías de agencias de referencias.
5. No se justifica el cálculo del tamaño de muestra, según el numeral 7.2.1 A. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio, se debe allegar esta información.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

6. El producto de referencia Lamictal® recomienda administrarlo de forma masticable o disuelto en un volumen de agua; por lo tanto, se deben allegar estudios que demuestren que se puede administrar de la forma masticable validando que también es bioequivalente de esta forma.
7. Se debe informar porque concluyen que los valores anormales en los laboratorios realizados post-estudio no son clínicamente significativos.
8. Se debe allegar información de la potencia del estándar primario y del estándar interno.
9. Aclarar la información de la validación para el parámetro de exactitud interensayo e intraensayo.
10. Se debe allegar cromatogramas de los voluntarios (por lo menos el 20%), estos deben contar con información clara y legible, en el mismo caso para los cromatogramas relacionados con la validación.
11. Se debe allegar información que justifique las desviaciones presentadas en los dos periodos.

3.1.7.40 METFORMINA 850 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20234743
Radicado : 20221174211
Fecha : 05/08/2022
Interesado : BRAINPHARMA S.A.S
Fabricante : ADCOCK INGRAM LIMITED

Composición:
Cada tableta contiene 850 mg de metformina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta cubierta

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

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

1. Aclarar cuál es el establecimiento responsable de la fabricación del producto metformina 850 mg tableta, porque en la documentación allegada indica Adcock Ingram Limited pero se evidencia en varios folios como manufacturador a Lyrus Life Sciences Pvt Ltd (folio 101, 109) de igual forma está relacionado este último en el título del estudio *in vivo* de bioequivalencia código 0736-16.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Aclarar por qué Lyrus Life Sciences Pvt Ltd está como responsable de la manufactura, adicional lo relacionan en la razón social del centro donde se desarrollaron las etapas del estudio de bioequivalencia. Tenga en cuenta que esto no es procedente; hacer parte de la fabricación y del estudio de bioequivalencia, en el sentido de la imparcialidad.
3. Aclarar cuál fue el comité de ética que evaluó el estudio, allegar los miembros que conformaban el comité, debido a que allega información que indica ser del comité de ética, pero corresponde a los investigadores del estudio, como es el caso del investigador principal Adarsh Kumar (folio 96). Presentan como presidente del comité de ética al doctor Tapan Shah (folio 422).
4. Aclarar cuál es la relación entre Lambda Therapeutic Research y Lyrus Life Sciences Pvt Ltd, Allegar el certificado que evidencie que puede realizar prácticas clínicas, estadística y bioanalítica.
5. Allegar la auditoría de seguimiento que realizó el patrocinador durante el desarrollo del estudio *in vivo*.
6. Aclarar las fechas de realización de las pruebas de la validación porque se evidencian fechas 2014 y 2016.
7. Allegar la evidencia que le administraron a los voluntarios la solución de glucosa para el desarrollo del estudio como lo establece guías de agencias de referencia.
8. Aclarar el uso de Metoprolol en el análisis por cuanto se evidencia un certificado en el folio 997.
9. Allegar la declaración firmada en la cual se evidencie que el producto de la referencia corresponde al presentado al grupo de registro.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 NINTEDANIB

Radicado : 20231270632
Fecha : 19/10/2023.
interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que se aclare la respuesta No. 3 del concepto del Acta No. 02 de 2023 Sexta Parte SEM, para los medicamentos: Ofev® y Vargatef®, ya que los titulares de registro sanitario de ambos medicamentos aprobados por INVIMA son diferentes y por tal motivo no contraviene el artículo No. 78 del Decreto 677 de 1995.

CONCEPTO: Revisada su solicitud, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que los medicamentos Ofev® y Vargatef® tienen diferente titular. El titular del medicamento Ofev® es BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH,

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Alemania; y el titular del medicamento Vargatef® es BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Colombia. Por lo anterior, no contraviene el artículo No. 78 del Decreto 677 de 1995.

3.3.2 CYCLOFEMINA ®

Expediente : 20018905
Radicado : 20231273661
Fecha : 23/10/2023
Interesado : AULEN PHARMA S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora clasificación de un medicamento como producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto CYCLOFEMINA®, cuyos principios activos son ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA 25 mg/CIPIONATO DE ESTRADIOL 5 mg (SUSPENSIÓN INYECTABLE), fabricado por PRODUCTOS CIENTIFICOS SA, es producto de referencia para Colombia.

3.3.3 PALBOCICLIB

Radicado : 20231290864
Fecha : 16/11/2023
interesado : Cristian Gamarra

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente:

1. ¿Confirmar si para la molécula Palbociclib se deben presentar estudios de Bioequivalencia debido a que esta no se encuentra incluida en el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016 en su última actualización de octubre/2023? Esto debido a que revisando en actas algunos laboratorios han sometido la evaluación de estudios de BE para la molécula Palbociclib.
 - En caso de que la respuesta sea afirmativa:
2. ¿Se deben allegar los estudios de BE para la molécula Palbociclib en estado de ayuno, alimentación o en ambos?

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir a PALBOCICLIB CÁPSULA DURA Y PALBOCICLIB TABLETAS RECUBIERTAS en el Listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia. El producto de referencia es REAMPLA® / IBRANCE® del fabricante PFIZER.

Se le recuerda al interesado que para Palbociclib cápsulas, la ficha técnica del producto de referencia recomienda su administración con alimentos. Tenga en cuenta los requerimientos dispuestos en el numeral 7.4.3.1 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 y a lo indicado en las guías internacionales de referencia para Colombia.

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por otro lado, para Palbociclib tabletas, las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan estudios en ayunas y además un estudio en ayunas en condiciones de pretratamiento de varios días con un inhibidor de la bomba de protones o en presencia de un agente reductor de ácido. Por consiguiente, se recomienda tomar en consideración las guías de producto específico de las agencias internacionales de referencia para Colombia, mencionadas en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022.

3.3.4 EDOXABAN

Radicado : 20231293179
Fecha : 20/11/2023
interesado : PROCAPS S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora lo siguiente: Solicitar concepto aclaratorio, a fin de que se conceptúe si:

1. El principio activo EDOXABAN hace parte de las moléculas que requieren presentar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia conforme a Resolución 1124 de 2016.
 2. En caso de llegarse a considerar que el principio activo EDOXABAN requiere presentar estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, ¿Cuál es el producto comparador de referencia?
- Por otro lado, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, le solicita aclaración con respecto a la norma farmacológica 17.3.1.0.N10 para el principio activo Edoxaban. Lo anterior, debido a que en el Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, se colocó solo la base; sin embargo, en el radicado inicial No. 20191192797, el interesado lo solicitó como Tosilato de edoxabán monohidratado. Adicionalmente, se evidenció que en la Guía de producto específico de la FDA para edoxaban, indican que es para Edoxaban tosilato y en la ficha del producto de referencia Lixiana, hacen la siguiente indicación: *“Cada comprimido recubierto con película contiene 15 mg / 30 mg / 60 mg de edoxabán (como tosilato)”*.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda incluir a EDOXABAN TOSILATO TABLETAS RECUBIERTAS en el Listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016 de los medicamentos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia. El producto de referencia es LIXIANA® / SAVAYSA® del fabricante DAIICHI SANKYO.

Por otro lado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar en la norma farmacológica 17.3.1.0.N10, que la sal del principio activo Edoxaban corresponde a Tosilato de edoxabán monohidratado.

Siendo las 16:00 del día 07 de febrero de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 02 de 2024 SEM Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16