

DOF: 15/02/2021

**DÉCIMO Primera Actualización de la Edición 2020 del Libro de Medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud.****Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Consejo de Salubridad General.**

JOSÉ IGNACIO SANTOS PRECIADO, Secretario del Consejo de Salubridad General, con fundamento en los artículos, 4, párrafo cuarto, 73, fracción XVI, bases 1ª y 3ª de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 15, 16, 17, fracción V y 28 de la Ley General de Salud; 9 fracción III, 11, fracción IX y XVIII, del Reglamento Interior del Consejo de Salubridad General y

**CONSIDERANDO**

Que el artículo 4, párrafo cuarto de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos establece que toda persona tiene derecho a la protección de la salud;

Que conforme al Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud y de la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 29 de noviembre de 2019, se estableció en los artículos 17, fracción V y 28 de la Ley General de Salud, que habrá un Compendio Nacional de Insumos para la Salud, elaborado por el Consejo de Salubridad General, al cual se ajustarán las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud, y en el que se agruparán, caracterizarán y codificarán los insumos para la salud;

Que para los efectos señalados en el párrafo precedente participarán en la elaboración del Compendio Nacional de Insumos para la Salud, la Secretaría de Salud, las Instituciones públicas de seguridad social y las demás que señale el Ejecutivo Federal;

Que con fecha 30 de abril de 2020, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud al que se refieren los artículos 17, fracción V y 28 de la Ley General de Salud, con la finalidad de tener al día la lista de medicamentos para que las instituciones de salud pública atiendan problemas de salud de la población mexicana;

Que en términos de la última parte del artículo 28, de la Ley General de Salud, se llevaron a cabo trabajos entre el Secretariado del Consejo de Salubridad General, la Secretaría de la Defensa Nacional, la Secretaría de Marina, la Secretaría de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y los Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos, para analizar las actualizaciones convenientes al Compendio Nacional de Insumos para la Salud, a efecto de considerar la inclusión de diversos medicamentos;

Que, derivado de lo anterior, se determinó la procedencia de la actualización del Compendio Nacional de Insumos para la Salud, en los términos siguientes:

**DÉCIMO PRIMERA ACTUALIZACIÓN DE LA EDICIÓN 2020 DEL LIBRO DE MEDICAMENTOS DEL COMPENDIO NACIONAL DE INSUMOS PARA LA SALUD****INCLUSIONES****Grupo 16. Oncología****Brigatinib**

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
010.000.6353.00 010.000.6354.00 010.000.6355.00 010.000.6355.01	<p>TABLETA</p> <p>Cada tableta contiene: Brigatinib 30 mg</p> <p>Caja con un frasco con 30 tabletas</p> <p>Cada tableta contiene: Brigatinib 90 mg</p> <p>Caja con un frasco con 30 tabletas</p> <p>Cada tableta contiene: Brigatinib 180 mg</p> <p>Caja con un frasco con 30 tabletas</p> <p>Caja con dos frascos, cada uno con: frasco con 7 tabletas de 90 mg y frasco con 23 tabletas de 180 mg</p>	<p>Tratamiento de pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico positivo para cinasa de linfoma anaplásico (ALK) que han progresado a la terapia con crizotinib</p>	<p>Oral.</p> <p>La dosis inicial recomendada de brigatinib es de 90 mg una vez al día durante los primeros 7 días, luego de 180 mg una vez al día.</p> <p>La interrupción de la dosificación y/o la reducción de la dosis deberán estar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.</p> <p>Dosis 90 mg una vez al día (primeros 7 días); primera reducción a 60 mg una vez al día. Segunda reducción suspender permanentemente.</p> <p>Dosis de 180 mg una vez al día; primera reducción a 120 mg una vez al día. Segunda reducción a 90 mg una vez al día. Tercera reducción a 60 mg una vez al día.</p>

**Generalidades**

Brigatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa que se dirige a ALK, ROS1 y el receptor del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1R). Entre, estos, brigatinib es más activo contra ALK. Brigatinib inhibe la autofosforilación de ALK la cual es mediada por la cascada de señalización de la proteína STAT3 en ensayos *in vitro* e *in vivo*.

**Riesgo en el Embarazo**

C

**Efectos Adversos**

Neumonía, infección del tracto respiratorio superior, anemia, recuento disminuido de linfocitos o leucocitos o de neutrófilos, recuento de plaquetas disminuido, hipoglucemia, hiperinsulinemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipopotasemia, disminución del apetito, insomnio, cefalea, mareos, disguesia, disturbio visual, bradicardia, palpitations, taquicardia, hipertensión, tos disnea, neumonitis, aumento de lipasa, diarrea, aumento de amilasa, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, AST aumentado, ALT aumentado, fosfatasa alcalina aumentada, erupción, prurito, piel seca, aumento de CPK en sangre, artralgia, dolor de pecho, aumento de creatinina en sangre, fatiga, edema pirexia, dolor torácico no cardiaco, disminución de peso y aumento de colesterol en sangre.

**Contraindicaciones y Precauciones**

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, no debe usarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la madre requiera tratamiento, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento, no se debe administrar en pacientes menores de 18 años, no tomar con jugos cítricos, especialmente de toronja ni con otros que inhiban el citocromo P4503A.

Precauciones: reacciones pulmonares, hipertensión arterial, bradicardia, trastorno visual, elevación de la creatinina fosfoquinasa, elevación de enzimas pancreáticas, hiperglucemia, toxicidad embriofetal, efecto en la capacidad de conducir y el uso de máquinas.

**Interacciones**

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas: inhibidores de CYP3A, de CYP2C8, de P-gp y BCRP, inductores de CYP3A, sustratos de CYP3A, sustratos de transportadores.

**MODIFICACIONES**

***(Se identifican por estar en letras cursivas y subrayadas)***

**Grupo 10. Hematología****Pegfilgrastim**

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
010.000.5452.00	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada jeringa prellenada contiene: Pegfilgrastim 6 mg Envase con una jeringa prellenada con 6 mg/0.60 mL.	Factor estimulante de colonias de granulocitos	Subcutánea. Adultos y mayores de 18 años: 6 mg por cada ciclo de quimioterapia aplicada 24 horas posterior a ésta.
010.000.5452.01	<b><i>SOLUCIÓN INYECTABLE</i></b> <b><i>Cada jeringa prellenada con 6mg/0.60 mL contiene:</i></b> <b><i>Pegfilgrastim 6 mg</i></b> <b><i>Caja de cartón con una jeringa prellenada con tapa y un inyector corporal en envase de burbuja e instructivo anexo.</i></b>		

**Generalidades**

Factor estimulante de colonias de granulocitos. Estimula la proliferación, diferenciación y actividad funcional de los granulocitos

**Riesgo en el Embarazo**

C

**Efectos Adversos**

Dolor óseo, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos, disnea, tos, reacciones de hipersensibilidad, esplenomegalia.

**Contraindicaciones y Precauciones**

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento.

Precauciones: En pacientes con leucemia aguda, debido a que no se ha investigado la eficacia y seguridad en estos pacientes.

**Interacciones**

Ninguna de importancia clínica.

**Grupo 13. Neumología****BUDESONIDA/ FORMOTEROL**

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
010.000.0445.00	POLVO Cada gramo contiene: Budesonida 90 mg. Fumarato de formoterol dihidratado 5 mg. Envase con frasco inhalador dosificador con 60 dosis con 80g/4.5g cada una.	Asma Bronquial Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	Inhalación Adolescentes y adultos (mayores de 12 años). 80g/4.5g y 160g/4.5g de 1-2 inhalaciones, cada 12 a 24 horas. Dosis máxima de mantenimiento diaria 320g/18g.
010.000.0446.00	POLVO Cada gramo contiene: Budesonida 180 mg. Fumarato de formoterol dihidratado 5 mg. Envase con frasco inhalador dosificador con 60 dosis con 160g/4.5g cada una.		En caso de empeoramiento del asma, la dosis puede incrementarse temporalmente a un máximo de cuatro inhalaciones cada 12 horas. Niños (mayores de 4 años) 80g/4.5g. De 1-2 inhalaciones, cada 12 horas. La dosis máxima de mantenimiento diaria es de 160g/9g.
010.000.6356.00	<b><u>AEROSOL</u></b> <b><u>Cada gramo contiene:</u></b> <b><u>Budesonida: 1.220 mg.</u></b> <b><u>Fumarato de formoterol dihidratado: 0.700 mg.</u></b> <b><u>Caja con dispositivo inhalador en sobre con 120 dosis con 80g/4.5g cada una.</u></b>		
010.000.6357.00	<b><u>AEROSOL</u></b> <b><u>Cada gramo contiene:</u></b> <b><u>Budesonida: 2.430 mg.</u></b> <b><u>Fumarato de formoterol dihidratado: 0.700 mg.</u></b> <b><u>Caja con dispositivo inhalador en sobre con 120 dosis con 160g/4.5g cada una.</u></b>		

**Generalidades**

Antiinflamatorio esteroideo y broncodilatador.

Riesgo en el Embarazo

C

Efectos Adversos

Temblores, palpitaciones, cefalea, infecciones por *Candida*, irritación faríngea, tos, disfonía, taquicardia, náusea, agitación, alteraciones del sueño, broncoespasmo, exantema, urticaria, prurito, equimosis.

Contraindicaciones y Precauciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los fármacos o a lactosa inhalada, tirototoxicosis, cardiopatía, isquémica, taquiarritmias, hipertiroidismo, antidepresivos tricíclicos, uso simultáneo con inhibidores de la MAO, embarazo y lactancia, niños menores de 4 años.

Interacciones

Ketoconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas.

**Grupo 16. Oncología**

**LENVATINIB**

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
010.000.6171.00	CÁPSULA Cada cápsula contiene: Mesilato de lenvatinib equivalente a 4 mg de lenvatinib Envase con 30 cápsulas.	Tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides localmente avanzado o metastásico progresivo diferenciado refractario a iodo radioactivo.  <u><b>Lenvatinib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irrecable que no han recibido tratamiento sistémico previo.</b></u>	Oral. Adultos: <u><b>Cáncer de tiroides:</b></u> La dosis diaria recomendada es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg), tomadas una vez al día cada 24 horas. <u><b>Carcinoma hepatocelular:</b></u> <u><b>La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de &lt; 60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de 60 kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento.</b></u> La dosis diaria se debe modificar según se requiera de acuerdo al plan de manejo de dosis/toxicidad.
010.000.6172.00	CÁPSULA Cada cápsula contiene: Mesilato de lenvatinib equivalente a 10 mg de lenvatinib Envase con 30 cápsulas.		

Generalidades

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE29.

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-cinasa que inhibe selectivamente la actividad cinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas, como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3, y 4; así como el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR; KIT; y RET. La combinación de lenvatinib y everolimus mostró un aumento de la actividad antiangiogénica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales humanas, la formación del tubo y la señalización de VEGF in vitro y del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón de cáncer de células renales humanas, que fue mayor que con cada uno de los medicamentos por separado.

Además, lenvatinib tenía actividad antiproliferativa selectiva, directa, en líneas hepatocelulares dependientes de la señalización del FGFR activada, que se atribuye a la inhibición de la señalización del FGFR provocada por lenvatinib.

Riesgo en el Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y al menos hasta un mes después de finalizar el tratamiento. Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera.

No hay datos relativos al uso de lenvatinib en mujeres embarazadas. Lenvatinib fue embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos.

Lenvatinib no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y después de considerar cuidadosamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche humana. Lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas.

No se puede descartar el riesgo para recién nacidos o infantes y por lo tanto, lenvatinib está contraindicado durante la lactancia.

### **Efectos Adversos**

Las más frecuentes (10%) son: Hipertensión arterial, hipotensión arterial, hemorragia, infección de las vías urinarias, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, hipotiroidismo, elevación de hormona estimulante de tiroides en sangre, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipopotasemia, disminución del apetito, pérdida de peso, insomnio, mareo, cefalea, disgeusia, disfonía, diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, vómito, náuseas, inflamación oral, dolor oral, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, hipoalbuminemia, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de bilirrubina en sangre, síndrome de eritrodisestesia palmar plantar, eritema palmar, erupción, alopecia, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor músculo-esquelético, proteinuria, astenia, fatiga, edema periférico.

### **Contraindicaciones y Precauciones**

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula. Durante el embarazo y la lactancia. Menores de 18 años.

Precauciones Generales:

Hipertensión arterial

Se ha reportado hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib normalmente al principio del tratamiento. La presión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de terapia antihipertensiva durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. Se han reportado complicaciones graves de hipertensión arterial no controlada, incluida la disección aórtica. La detección temprana y el manejo efectivo de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrupciones y reducciones de dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe iniciar tan pronto como se confirme presión arterial elevada. La presión arterial debe monitorearse después de 1 semana de tratamiento con lenvatinib, y luego cada 2 semanas durante los 2 primeros meses y posteriormente una vez al mes. La elección del tratamiento antihipertensivo se debe personalizar conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los pacientes previamente normotensos, se debe iniciar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe presión arterial elevada. Para aquellos pacientes que ya están tomando medicamentos antihipertensivos, la dosis de medicamento actual se puede aumentar, si es apropiado, o se debe agregar uno o más antihipertensivos de una clase diferente al antihipertensivo que esté tomando.

Proteinuria

Se han reportado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib normalmente al principio del tratamiento. La proteinuria se debe vigilar periódicamente. Si se detecta proteinuria 2+ en tira reactiva de orina, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender las dosis. Se debe interrumpir lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.

Hepatotoxicidad

En cáncer diferenciado de tiroides (CDT), las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con lenvatinib son: aumento de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina en sangre. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (<1%) en pacientes con CDT y CCR tratados con lenvatinib. En general, los casos de insuficiencia hepática fueron notificados en pacientes con enfermedades hepáticas metastásicas progresivas.

En pacientes con CHC tratados con lenvatinib en el Estudio REFLECT, se notificaron reacciones adversas relacionadas con hígado que incluyen encefalopatía hepática e insuficiencia hepática (incluidas reacciones mortales) con una frecuencia superior frente a pacientes tratados con sorafenib. Los pacientes con deterioro hepático peor y/o carga de tumor hepático mayor en el inicio tendrán mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hepática e insuficiencia hepática. Además, la encefalopatía hepática se produjo de forma más frecuente en pacientes de 75 años o más. Aproximadamente, la mitad de los acontecimientos de insuficiencia hepática y un tercio de los acontecimientos de encefalopatía hepática se notificaron en pacientes con evolución de la enfermedad.

Los datos en pacientes con CHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) son muy limitados y en la actualidad, no existen datos disponibles en pacientes con CHC con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Como lenvatinib se elimina

principalmente por metabolismo hepático, se espera un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

Se recomienda una supervisión minuciosa de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Las pruebas de función hepática se deben controlar antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y posteriormente una vez al mes mientras dure el tratamiento. En pacientes con CHC se debe supervisar el empeoramiento de la función hepática que incluye la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

#### Disfunción e Insuficiencia Renal

Se han reportado casos de disfunción e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue deshidratación y/o hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. Se debe tener cuidado en pacientes que reciben medicamentos que actúan en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona debido a un posible mayor riesgo de insuficiencia renal aguda con el tratamiento combinado. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib se debe ajustar.

#### Diarrea

Se han reportado con frecuencia casos de diarrea en pacientes tratados con lenvatinib, que normalmente se produce en las primeras etapas del tratamiento. Se debe iniciar tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea Grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico.

#### Disfunción Cardíaca

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca (<1%) y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas clínicos o signos de descompensación cardíaca, ya que puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)/ Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Se han reportado casos de SEPR, también conocido como SLPR en pacientes tratados con lenvatinib (<1%). El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, crisis convulsivas, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión arterial de leve a severa. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SEPR. Se deben tomar las medidas apropiadas para controlar la presión sanguínea. (ver Tabla 4 Recomendaciones para Manejo de la Hipertensión). En pacientes con signos o síntomas de SEPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

#### Tromboembolismo arterial

Se han notificado casos de tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib. Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido tromboembolismo arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe interrumpir lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes después de finalizar el tratamiento. Se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos hormonales.

#### Hemorragia

Se han reportado casos de hemorragia grave asociada a tumores, incluidas reacciones hemorrágicas mortales en la experiencia post-comercialización. En la experiencia pos-comercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales de arteria carótida en pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) que con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) u otros tipos de tumores. Se debe considerar el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (por ejemplo, la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia severa asociada a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral posterior a la terapia con lenvatinib. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos al cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares). Se ha notificado un caso de hemorragia hepática de origen tumoral en un paciente con CHC. La detección y tratamiento posterior de varices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática debe realizarse según el tratamiento habitual antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

#### Perforación Gastrointestinal y Formación de Fístula

Se ha reportado perforación gastrointestinal o fístula en pacientes tratados con lenvatinib. En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal y fístulas ocurrieron en sujetos con factores de riesgos tales como cirugía previa o radioterapia. En el caso de una perforación gastrointestinal o fístula, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

#### Fístula no gastrointestinal

Los pacientes pueden incrementar el riesgo de desarrollar fístulas cuando son tratados con lenvatinib en CDT. Casos de formación o crecimiento de fístula que involucran otras áreas del organismo estómago o intestinos fueron observadas en estudios clínicos y experiencia postcomercialización. (p. ej., fístulas traqueales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas y en el aparato genital femenino). Además, se ha reportado neumotórax con y sin evidencia clara de una fístula broncopleurales. Algunos reportes

de fístula y neumotórax ocurrieron en asociación con regresión tumoral o necrosis. La cirugía previa y la radioterapia pueden contribuir como factores de riesgo. Lenvatinib no debe iniciarse en pacientes con fístula para evitar que empeoren, y lenvatinib debe suspenderse permanentemente en pacientes con afectación esofágica o del tracto traqueobronquial y cualquier fístula Grado 4; se dispone de información limitada sobre la interrupción o reducción de dosis en el manejo de otros eventos, pero en algunos casos se observó empeoramiento y se debe tener precaución. Lenvatinib puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de las heridas como otros agentes de la misma clase.

#### Prolongación del Intervalo QT

Se han reportado casos de prolongación del intervalo QT/QTc con una incidencia mayor en pacientes tratados con lenvatinib que en pacientes tratados con placebo. Se deben monitorear los electrocardiogramas al inicio y periódicamente durante el tratamiento de todos los pacientes, con atención especial a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, y aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de Clase Ia y III. En caso de desarrollar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms, se debe interrumpir el tratamiento con lenvatinib. Lenvatinib debe reanudarse a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc se resuelva a <480 ms o al valor inicial.

Las alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías electrolíticas deben ser monitoreadas y corregidas en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Electrolitos (magnesio, potasio y calcio) deben ser monitoreados periódicamente durante el tratamiento. Los niveles de calcio en sangre deben monitorearse al menos una vez al mes y el calcio debe reemplazarse según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. La dosis de lenvatinib debe interrumpirse o ajustarse según sea necesario, dependiendo de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

#### Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) / Insuficiencia tiroidea

Se han reportado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib. Se debe monitorear la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar de acuerdo con la práctica médica estándar para mantener el estado eutiroides. Lenvatinib altera la supresión exógena de la tiroides. Se deben monitorear regularmente los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y, la administración de la hormona tiroidea debe ajustarse para alcanzar los niveles de TSH, de acuerdo con la necesidad terapéutica del paciente.

#### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de lenvatinib en la cicatrización de las heridas. Cicatrización de heridas deterioradas ha sido reportada en pacientes que recibían lenvatinib. Se debe considerar la interrupción temporal de lenvatinib en pacientes que se sometan a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica respecto al momento de reiniciar el tratamiento con lenvatinib después de procedimiento quirúrgico importante es limitada. Por lo tanto, la decisión de reanudar lenvatinib después de una cirugía mayor se debe basar en el criterio clínico para una cicatrización adecuada de las heridas.

#### Poblaciones especiales

Se dispone de datos limitados para pacientes que no sean de raza blanca o asiática y para pacientes 75 años de edad. Lenvatinib se debe administrar con precaución en dichos pacientes debido a la reducida tolerabilidad de lenvatinib en pacientes asiáticos y de edad avanzada. No hay datos relativos al uso de lenvatinib inmediatamente después de administrar sorafenib u otros tratamientos anticancerosos y puede existir un posible riesgo de toxicidades aditivas a menos que haya un periodo de reposo farmacológico adecuado entre los tratamientos. El periodo de reposo farmacológico mínimo en los estudios clínicos fue de 4 semanas.

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

Lenvatinib tiene influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a efectos adversos como fatiga y mareos. Los pacientes que experimentan estos síntomas deben tener cuidado al conducir u operar máquinas.

### Interacciones

#### Interacciones Medicamentosas y de Otro Género:

##### Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinib

##### Quimioterapia

La administración concomitante de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un impacto significativo sobre la farmacocinética de ninguno de estos tres fármacos.

##### Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos

##### Sustratos de CYP3A4

Un estudio clínico de interacción farmacológica en pacientes con cáncer mostró que las concentraciones plasmáticas de midazolam (un sustrato sensible de CYP3A y P-gp) no se alteraron en presencia de lenvatinib. Por lo tanto, no se espera una interacción farmacológica significativa entre lenvatinib y otros sustratos de CYP3A4 / P-gp.

##### Anticonceptivos orales

Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera.

### OLAPARIB

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
010.000.6158.00	CÁPSULA Cada cápsula contiene: Olaparib 50 mg Envase con cuatro frascos con 112 cápsulas cada uno.	Monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de grado elevado, cáncer de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, recurrentes con sensibilidad al platino que contengan mutación BRCA (germinal y/o somática), que respondan (respuesta completa o parcial) a la quimioterapia basada en platino.	Oral. Adultos: 400 mg dos veces al día. Los pacientes deben iniciar el tratamiento con olaparib a más tardar 8 semanas después de la terminación de su última administración del esquema que contiene platino.
010.000.6358.00	<b><u>TABLETA</u></b> <b><u>Cada tableta contiene:</u></b> <b><u>Olaparib 100 mg</u></b> <b><u>Caja de cartón con 56 tabletas de 100 mg cada una</u></b>		<b><u>Oral.</u></b> <b><u>Adultos:</u></b> <b><u>300 mg dos veces al día</u></b> <b><u>Los pacientes deben iniciar el tratamiento con olaparib a más tardar 8 semanas después de la terminación de su última administración del esquema que contiene platino.</u></b>
010.000.6359.00	<b><u>TABLETA</u></b> <b><u>Cada tableta contiene:</u></b> <b><u>Olaparib 150 mg</u></b> <b><u>Caja de cartón con 56 tabletas de 150 mg cada una</u></b>		<b><u>Reducción inicial dosis: 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (dosis diaria total: 500 mg).</u></b> <b><u>Para mayores reducciones utilice: 200 mg (2 tabletas de 100 mg) dos veces al día (dosis diaria total: 400 mg).</u></b>

#### Generalidades

Inhibidor activo del Poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP por sus siglas en ingles). Cuando olaparib está unido al sitio activo de la PARP asociada a ADN evita la disociación de PARP y lo atrapa en el ADN, bloqueando así la reparación de las células mutadas con BRCA 1 y 2, por lo que se activa la muerte celular exclusivamente de las células malignas. En las células normales la reparación de la recombinación de estas rupturas de la cadena doble de ADN.

#### Riesgo en el Embarazo

D

#### Efectos Adversos

Las toxicidades gastrointestinales son frecuentes generalmente de grado bajo (1y2). No se requiere profilaxis antiemética. La anemia, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia son generalmente de bajo grado (1 y2) sin embargo hay reportes de grado 3 y eventos mayores. Se recomiendan las pruebas basales, seguida de un control mensual de los primeros 12 meses y periódicamente después de ese tiempo.

#### Contraindicaciones y Precauciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la sustancia activa o alguno de sus excipientes.

Precauciones: Síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mieloide aguda (LMA), neumonitis, por su mecanismo de acción podría causar toxicidad embrio-fetal cuando se administra a una mujer embarazada por lo que no debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos confiables (durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis) y lactancia (durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis). Se reportó astenia, fatiga y mareos y aquellos pacientes que experimentan estos síntomas deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

#### Interacciones

No se recomienda para su uso en combinación con otros agentes antineoplásicos (la actividad mielosupresora puede ser potenciada o prolongada) y requiere precaución si se coadministra con inmunosupresores o vacunas (por las potenciales interacciones farmacodinámicas)

Debe evitarse la coadministración de olaparib con inductores o inhibidores potentes del CYP3A.

#### RIBOCICLIB

Clave	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y Dosis
010.000.6165.00	<p>COMPRIMIDO</p> <p>Cada comprimido contiene:</p> <p>Succinato de Ribociclib 254 mg</p> <p>equivalente a 200 mg de Ribociclib</p> <p>Envase con 63 comprimidos.</p>	<p>En combinación con un inhibidor de aromataasa, está indicado para el tratamiento endocrino inicial de mujeres pre/perimenopausicas o posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales (RH) positivos y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo.</p> <p><b><u>En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales (RH) positivos y receptor 2 del crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.</u></b></p>	<p>Oral.</p> <p>Adultos:</p> <p>3 comprimidos de 200 mg cada 24 horas, en una sola toma, durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento con los que se completa el ciclo de 28 días.</p> <p>Este régimen se repite hasta la progresión o falla al tratamiento.</p> <p>Las dosis se pueden disminuir a 400 mg o 200 mg con base en la seguridad y tolerabilidad individual.</p> <p><b><u>Cuando se co-administra con Ribociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y posteriormente una vez al mes.</u></b></p>

#### Generalidades

Ribociclib es un inhibidor selectivo de las cinasas ciclinodependientes (CDK) 4 y 6. Estas cinasas se activan al unirse a las ciclinas D y desempeñan una función crucial en las vías de transducción de señales que conducen a la progresión del ciclo celular y la proliferación celular. Los complejos ciclina D-CDK4/6 regulan la progresión del ciclo celular a través de la fosforilación de la proteína asociada al retinoblastoma (pRb).

#### Riesgo en el Embarazo

C

#### Efectos Adversos

Neutropenia, leucopenia, cefalea, dolor de espalda, náuseas, fatiga, diarrea, vómitos, estreñimiento, alopecia, erupción, pruebas de función hepática anormales, linfopenia, hipofosfatemia y prolongación de intervalo QT.

#### Contraindicaciones y Precauciones

Contraindicaciones: contraindicado en las pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones: Antes de iniciar el tratamiento con Ribociclib debe realizarse un hemograma completo. Se repetirá cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Deben realizarse pruebas funcionales hepáticas (PFH) antes de iniciar el tratamiento con Ribociclib, cada 2 semanas durante los 2 primeros ciclos, al comienzo de cada uno de los 4 ciclos siguientes, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

Antes de iniciar el tratamiento debe llevarse a cabo una evaluación electrocardiográfica. Solo se empezará a administrar Ribociclib si la paciente tiene un intervalo QTcF inferior a 450 ms. Se repetirá el electrocardiograma (ECG) en torno al día 14 del primer ciclo, al comienzo del segundo ciclo, y en lo sucesivo cuando exista indicación clínica.

#### Interacciones

Ribociclib se metaboliza principalmente a través de la CYP3A y es un inhibidor cronodependiente de la CYP3A *in vivo*. Por consiguiente, los medicamentos que afectan la actividad de la isomorfa CYP3A pueden alterar la farmacocinética de Ribociclib. Debe evitarse el uso simultáneo de inhibidores o inductores potentes del CYP3A. Debe evitarse la administración simultánea de Ribociclib con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Ciudad de México, a 8 de febrero de 2021.- El Secretario del Consejo de Salubridad General, **José Ignacio Santos Preciado**.- Rúbrica.

