Contenido

ACTA No. 07 DE 2025 Cuarta parte 3
ORDEN DEL DÍA 3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM 3
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS 4
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES 4
3.4.1. Medicamentos de síntesis 4
3.4.1.1 SERTAL® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4
3.4.1.2. FERINJECT® 9
3.4.1.3. APROVASC® 150mg/5mg 17
3.4.1.4 APROVASC®150 mg/10 mg 32
3.4.1.5 APROVASC® 300 mg/10 mg 47
3.4.1.6 APROVASC® 300 mg/5 mg 61
3.4.1.7 OPTIRAY® 350 76
3.4.1.8 OPTIRAY® 320 89
3.4.1.9 OPTIRAY® 300 102
3.4.1.10 PENTHROX® 115
3.4.1.11 CLAVULIN® TABLETAS 1g 125
3.4.1.12 XENETIX® 134
3.4.1.13 VENCLEXTA® 10 mg TABLETA RECUBIERTA 146
VENCLEXTA® 50 mg TABLETA RECUBIERTA 146
VENCLEXTA® 100 mg TABLETA RECUBIERTA 146
3.4.1.14 LYNPARZA® 100 mg 149
3.4.1.15 LYNPARZA® 150 mg 154
3.4.2. Medicamentos biológicos 159
3.4.2.1 GONAL-F ® INYECTOR 300UI (22 MCG) /0.5 ML 159
3.4.2.2 GONAL -F ® INYECTOR 450 UI (33 mcg) /0.75mL 165
3.4.2.3 GONAL-F ® INYECTOR 900 UI (66 mcg) /1.5 mL 171
3.4.2.4 DUPIXENT® 200 mg 177
3.4.2.5 DUPIXENT® 300 mg 180
3.4.2.6 OPDIVO® 40mg/4mL 182
3.4.2.7 OPDIVO® 100mg/10mL 186
3.4.2.8 OPDIVO® 40 mg/4mL 189
3.4.2.9 OPDIVO® 100 mg/10mL 192
3.4.2.10 KEYTRUDA® 100 mg 196
3.4.2.11 KEYTRUDA® 100 mg 224
3.4.2.12 QDENGA® VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (ELABORADA CON VIRUS VIVOS, ATENUADOS) 253
3.4.2.13 BOTOX BTX-A® 50 U 262
3.4.2.14 BOTOX® 100U 293
3.4.2.15 BOTOX® 200 U 324
3.4.2.16 IMFINZI® 50 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN . 355
3.5 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS 379

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

3.5.1. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 379
3.5.2 BESPONSA® POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 384
3.5.3 PROQUAD® 393
3.5.4 IMFINZI® 50 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 405

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2025 Cuarta parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 02, 03, 04, 07, 08, 09, 10 Y 11 DE JULIO DE 2025
MODIFICACIONES DECRETO 334

ORDEN DEL DÍA

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

   3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
   3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
   3.4.1. Medicamentos de síntesis
   3.4.2. Medicamentos biológicos
   3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 SERTAL® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19925381
Radicado : 20241095444
Fecha : 22/04/2024
Interesado : Megalabs Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene propinox clorhidrato (pargeverina) 10,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (comprimido recubierto)

Indicaciones: Antiespasmódico

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión PRO567006 Sertal® CO_DO_UY MLB_03/11/2013_ allegado mediante radicado 20241095444

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241095444 el interesado solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo solicita aprobación de inserto Versión PRO567006 Sertal® CO_DO_UY MLB_03/11/2013_ allegado mediante Radicado 20241095444.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La modificación de indicaciones consiste en cambios editoriales e incluir el mecanismo de acción del medicamento.

Las modificaciones en contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones consisten en una reorganización y actualización de la información.

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

Nuevas indicaciones

¿QUÉ ES SERTAL® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
Sertal® contiene como principio activo el medicamento conocido como propinox clorhidrato o pargeverina. El propinox clorhidrato es un antiespasmódico que bloquea competitivamente los receptores muscarínicos en el músculo liso y las glándulas exocrinas, aliviando el dolor producido por el espasmo muscular visceral.

Está indicado para el alivio sintomático del malestar producido por los espasmos dolorosos del aparato digestivo, las vías biliares y el aparato genitourinario.

Dosificación

CÓMO TOMAR SERTAL
Siga exactamente las instrucciones de administración de Sertal indicadas por su médico.

Administración vía oral
La dosis normal en adultos y niños mayores de 12 años es: 1 comprimido recubierto 3 a 4 veces por día.
Ingerir los comprimidos recubiertos enteros, sin masticar y con abundante líquido.
No sobrepasar dosis de 5 comprimidos en 24 horas.
La duración de este tratamiento depende del tipo de dolor, intensidad y de la evolución de la enfermedad. Si el cuadro doloroso empeora, se mantiene durante más tiempo de lo que su médico le advirtió (habitualmente 2 o 3 días), o aparecen otros síntomas, debe interrumpirse el tratamiento y consultar nuevamente al médico.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES
Uso en ancianos: se realizará el tratamiento con precaución, siguiendo las instrucciones del médico.
***Insuficiencia renal*: se realizará el tratamiento con precaución, siguiendo las instrucciones del médico.**

***Insuficiencia hepática:* se realizará el tratamiento con precaución, siguiendo las instrucciones del médico.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

SÍ TOMA Y/O USA MÁS SERTAL® DEL QUE DEBIERA
En caso de intoxicación consulte inmediatamente a la emergencia médica más cercana o llame al centro de toxicología de referencia.
La sobredosis de propinox clorhidrato podría provocar efectos anticolinérgicos tales como: sequedad de boca, midriasis, taquicardia, agitación, confusión, alucinaciones, retención urinaria y disminución de la motilidad gastrointestinal, trastornos visuales.
En caso de ocurrir sobredosis, luego de una cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la administración, de la cantidad de drogas administradas y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento de rescate: Evacuación gástrica (emesis o lavado gástrico). Se recomienda efectuar control clínico estricto y tratamiento de soporte y de los posibles síntomas anticolinérgicos.
No se han descrito antídotos específicos. No se recomienda el uso de fisostigmina. Las fenotiazinas pueden potenciar el efecto anticolinérgico.
La hemodiálisis posiblemente carezca de valor debido a la elevada unión proteica del propinox clorhidrato.

SI OLVIDÓ TOMAR Y/O USAR SERTAL
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas

Nuevas contraindicaciones

NO TOME Y/O USE ESTE MEDICAMENTO SI PRESENTA:
- **Alergia al propinox clorhidrato o pargeverina.**
- **Glaucoma.**
- **Retención urinaria por enfermedades prostáticas.**
- **Estenosis pilóricas orgánica.**
- **Atonia intestinal.**
- **Ileo paralítico.**
- **Iléo obstructivo.**
- **Colitis ulcerosa grave.**
- **Miastenia gravis.**
- **Megacolon tóxico.**
- **Embarazo y Lactancia**

Nuevas precauciones o advertencias

TENGA PRECAUCIÓN:
- **Se suspenderá el tratamiento con propinox clorhidrato consultando al médico, si se presentaran reacciones alérgicas en la piel y/o mucosas.**
- **En dosis superiores a las habituales también puede inhibir la sudoración con el consiguiente aumento de la temperatura corporal, hecho que debe tenerse en**
- **cuenta en pacientes con fiebre o en ambientes con temperatura elevada.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- **Con respecto al uso de propinox clorhidrato en pacientes ancianos, se recomienda administrar con precaución dado que podrían precipitar un glaucoma no diagnosticado.**
- **Pacientes con tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o estenosis mitral; debido al posible aumento de la frecuencia y la conducción cardíaca.**
- **Deberían evitarse en pacientes con reflujo gastroesofágico o hernia hiatal, dado que puede relajar el esfínter esofágico inferior.**

Consulte a su médico, si cualquiera de las circunstancias anteriormente mencionadas le han ocurrido alguna vez.
Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con el antes de tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
Al igual que todos los medicamentos, Sertal puede producir efectos no deseados. A dosis terapéuticas es un medicamento bien tolerado.
Con el uso de propinox clorhidrato se describe epigastralgia (dolor en abdomen), acidez, náuseas, vómitos, sequedad bucal, constipación, diarrea, visión borrosa, mareos, somnolencia, cefalea, palpitaciones o taquicardia, que son modificables mediante un ajuste posológico.
Más raramente se ha reportado alergia cutánea, gastritis, sangrado gastrointestinal, retención urinaria, aumento de la presión intraocular, cansancio, disminución de la memoria.
Este medicamento puede ocasionar confusión y/o excitación (especialmente en ancianos) y aumentos de la temperatura corporal.

EMBARAZO Y LACTANCIA
Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se recomienda evitar el uso de propinox clorhidrato durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto cuando el beneficio potencial para la madre supera los riesgos potenciales para el feto.
Puesto que el propinox clorhidrato se excreta por leche materna, se recomienda no administrar durante la lactancia. En caso de considerarse esencial para la madre debe tenerse en cuenta la posibilidad de interrumpir la lactancia.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS
La administración de dosis elevadas de propinox clorhidrato puede producir trastornos de la acomodación ocular; por lo que se recomienda evitar la conducción de vehículos y la operación de maquinarias peligrosas hasta lograr la normalización de la visión. No conduzca ni maneje maquinaria potencialmente riesgosa hasta que usted compruebe como tolera el medicamento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Nuevas interacciones

USO DE OTROS MEDICAMENTOS
Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.
En ciertos casos puede ser necesario cambiar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con algunos medicamentos si se administran junto a Sertal®:

- **Antiespasmódicos y/o medicamentos que puedan presentar efectos anticolinérgicos: antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, quinidina, fenotiazinas, neurolépticos; benzotropina; biperideno; buclizina; carbamazepina; clozapina; ciclizina; ciclobenzaprina;**
- **digoxina; disopiramida; dronabinol; etopropazina; loxapina; maprotilina; meclizina; olanzapina; oxibutinina; pimozida; procainamida; prociclidina; tioxantenos; trihexifenidilo. En estos casos puede producirse una sumatoria de efectos y podría ocasionar un aumento del efecto farmacológico del propinox clorhidrato.**
- **Los antidiarreicos adsorbentes y los antiácidos pueden disminuir la absorción de los anticolinérgicos, reduciendo su efectividad terapéutica, por lo que es preferible que la administración oral se realice separado por un intervalo de 2 a 3 horas**
- **Puede producir disminución de la absorción del Ketoconazol y el Itraconazol.**
- **El empleo concurrente con antimiasténicos puede producir una reducción de la motilidad intestinal, por lo que se recomienda tener precaución.**
- **La efectividad antipsicótica del haloperidol y bromperidol podría estar disminuida en pacientes esquizofrénicos, por el uso simultáneo con propinox clorhidrato. La metoclopramida puede antagonizar los efectos sobre la motilidad gastrointestinal del propinox clorhidrato.**
- **El empleo concurrente con analgésicos opioides (narcóticos) puede inducir un incremento del riesgo de constipación severa que puede llegar a un íleo paralítico y/o retención urinaria.**
- **Levodopa, quinidina y procainamida no se deben administrar junto con Propinox.**
- **Este medicamento puede tener interacción con amantadina y agonistas betaadrenérgicos.**

ADMINISTRACIÓN DE SERTAL CON LOS ALIMENTOS Y BEBIDAS
Debe tomarse con abundante agua (al igual que otros medicamentos) junto o separado de los alimentos.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

3.4.1.2. FERINJECT®

Expediente : 20042955
Radicado : 20241099399 / 20241318972
Fecha : 07/05/2024
Interesado : Farma de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial por 10 mL contiene carboximaltosa de hierro 1800 mg equivalente a hierro 500,0 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto Versión CCDS con fecha de revisión mayo 2023 allegado mediante radicado 20241099399

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241099399 el interesado solicita modificaciones de indicaciones, reacciones adversas, precauciones y advertencias y aprobación de inserto Versión CCDS con fecha de revisión mayo 2023. Asimismo, mediante Radicado 20241318972 allega alcance correspondiente a la actualización del inserto con fecha de revisión Noviembre 2024 del producto de la referencia, con base en lo conceptuado por la Sala en el Acta 10 de 2024 numeral 3.1.9.5., relacionado con la modificación de indicaciones.

La Sala encuentra que el interesado ajusta las indicaciones en el inserto conforme a las aprobadas en el registro sanitario. Por lo anterior, se recomienda aprobar la información farmacológica así:

Indicaciones:

Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Contraindicaciones

El uso de Ferinject está contraindicado en casos de:

• hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición cualitativa y cuantitativa,
• hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro,
• anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica,
• indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro.

Posología y forma de administración

Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject.

Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgieran efectos adversos (consulte Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Posología

La posología de Ferinject sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación:

Paso 1: Determinación del hierro necesario

Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades totales de hierro. Puede que se necesiten 2 dosis para reponer el total de hierro necesario, consulte en el Paso 2 las dosis de hierro individuales máximas.

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección Indicaciones terapéuticas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Tabla 1: Determinación del hierro total necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
De 10 a <14	De 6,2 a <8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro

Según la necesidad de hierro total determinada, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente:

Una única administración de Ferinject no debe superar:

• 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa)

• 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject)

La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject). Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis.

Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro

El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente.

Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (ver el Paso 1).

Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis

No debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Forma de administración

Ferinject solo debe administrarse por vía intravenosa:

• mediante inyección o
• mediante perfusión o
• durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador.

Ferinject no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.
Inyección intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro.

Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject

Volumen de Ferinject necesario			Dosis de hierro equivalente			Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2	a	4 ml	100	a	200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4	a	10 ml	> 200	a	500 mg	100 mg de hierro/min
De > 10	a	20 ml	> 500	a	1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa

Ferinject puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro.

Para perfusión, Ferinject solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica). Para obtener más indicaciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

Precauciones y advertencias especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales.

También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio; ver sección Reacciones Adversas).

El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo, alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas.

También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p. ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Ferinject únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada administración de Ferinject por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

Osteomalacia hipofosfatémica

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Se ha notificado hipofosfatemia sintomática que causa osteomalacia y fracturas que requieren intervención clínica, incluida cirugía, en el uso posterior a la comercialización. Se debe pedir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan un empeoramiento de la fatiga con mialgias o dolor óseo. El fosfato sérico debe vigilarse en los pacientes que reciben múltiples administraciones a dosis más altas o un tratamiento a largo plazo, y en aquellos con factores de riesgo existentes para la hipofosfatemia. En caso de que la hipofosfatemia persista, debe reevaluarse el tratamiento con carboximaltosa férrica.

Insuficiencia hepática o renal

A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro.

Infección

El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Extravasación

Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject. El derrame paravenoso de Ferinject en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject.

Excipientes

Ferinject contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de solución sin diluir, equivalente al 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

No se ha estudiado el uso de Ferinject en niños.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de Ferinject.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen pocos datos de Ferinject en mujeres embarazadas (consulte la sección Propiedades farmacológicas). En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto.

La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral.

Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas.

Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado Datos preclínicos sobre seguridad).

Lactancia

Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject a la leche materna fue insignificante (≤1%). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject represente un riesgo para el niño lactante.

Fertilidad

No existen datos acerca del efecto de Ferinject en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es poco probable que Ferinject afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 9.000 sujetos recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información).

La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,2% de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras.

La RFA más grave es la reacción anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección Advertencias y precauciones de empleo para obtener más detalles.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida[1]
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Disgeusia, parestesia		Pérdida de la conciencia[1]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[2]	
Trastornos cardíacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis[1]
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Presíncope[2], síncope[2], flebitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[2]	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, diarrea, dispepsia	Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea[3], prurito, urticaria, eritema	Angioedema[2], cambio de color en zonas distantes de la piel[2], palidez[2]	Edema facial[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatémica[1]

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/perfusión [4]	Pirexia, fatiga, escalofríos, dolor de tórax, temblores, edema periférico, malestar	Enfermedades seudogripales (cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días) [2]	
Exploraciones complementarias		Aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea		

1 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización; se ha estimado como rara.
2 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico.
3 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara).
4 Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia esta RFA se ha considerado como rara).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

La administración de Ferinject en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto con fecha de revisión: Noviembre 2024 allegado mediante Radicado 20241318972

3.4.1.3. APROVASC® 150mg/5mg

Expediente : 20043390
Radicado : 20241099418
Fecha : 24/04/2024
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene irbesartan 150 mg y amlodipino besilato equivalente a amlodipino 5 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial. Pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartan o amlodipino.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241099418
- IPP Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegada mediante radicado 20241099418

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241099418 se solicita modificación de indicaciones, reacciones adversas para asociación a dosis fija de irbesartan 150 mg y amlodipino 5 mg tableta recubierta (Aprovasc®), en la indicación *"… tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino"*; asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegados mediante Radicado 20241099418.

La modificación de indicación consiste en incluir *"… terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado"*. En reacciones adversas adiciona necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.

La Sala considera que, dado que se aconseja primero titular los principios activos administrándolos individualmente antes de usar la asociación a dosis fija, recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

- **Aprovasc® está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- **Aprovasc® está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado.**

Dosificación

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada
La dosis recomendada de Aprovasc® es de un comprimido por día.

Se debe haber realizado la titulación de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino e irbesartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fijas.

Aprovasc® se debe administrar para la continuación del tratamiento en pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse según la respuesta al tratamiento con los componentes individuales y la respuesta antihipertensiva requerida. La dosis máxima recomendada de Aprovasc® es de 300 mg/10 mg por día.

Poblaciones especial
- ***Niños*: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en esta población.**
- ***Ancianos:* No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes ancianos.**
- ***Pacientes con deterioro renal: No* se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes con deterioro renal.**
- ***Pacientes con deterioro hepático*: Debido a la presencia de amlodipino, Aprovasc® debe**
- **administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.**

Administración:
Aprovasc® se puede administrar con alimentos o en ayunas.

Precauciones y advertencias especiales de empleo

Irbesartán y amlodipino
Crisis hipertensiva
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino en crisis hipertensivas.

Irbesartán
Hipotensión - pacientes con depleción de volumen

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Puede producirse hipotensión sintomática, como con los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), en pacientes con depleción de volumen y/o sodio así como en pacientes con un tratamiento intensivo con diuréticos y/o una dieta restrictiva en sal, o en hemodiálisis. La depleción de volumen y sodio debe corregirse antes de iniciar terapia con la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino.

Hipoglucemia
Irbesartán puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos.

Hipertensión renovascular
Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional son tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque este aspecto no está documentado con irbesartán, puede presentarse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal
En un análisis realizado en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad renal avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre todos los subgrupos. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia
Como con otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, puede aparecer hiperpotasemia durante el tratamiento con irbersantán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debido a nefropatía

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

diabética, y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda una monitorización estrecha de los niveles séricos de potasio.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo irbesartán/amlodipino. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con irbesartán/amlodipino e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio
No se recomienda la combinación de litio e irbesartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosterismo primario
Los pacientes con aldosterolismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de irbersartán.

Mortalidad y morbilidad neonatal/fetal
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberian cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con la combinación a dosis fijas de irbersartán/amlodipino debe interrumpirse lo antes posible, y, si procede, debe iniciarse una terapia alternativa.

General
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se han asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, irbersartán y otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos efectivos en disminuir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de no raza negra, debido posiblemente a la mayor prevalencia de los estados de baja renina en la población hipertensa de raza negra.

Amlodipino

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardiaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de pacientes tratados con amlodipino que en el grupo tratado con placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia de la función hepática; no se han establecido recomendaciones de dosificación. En consecuencia, amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como al aumentar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser requerido un ajuste de dosis lento y una monitorización cuidadosa.

Pacientes con insuficiencia renal

En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse con precaución debido a la presencia de amlodipino. Se recomienda un control más frecuente de la presión arterial en pacientes de edad avanzada.

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

Nuevas reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas informadas en estudios clínicos sobre otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Para irbesartán

Se evaluó la seguridad de irbesartán en alrededor de 5000 sujetos en estudios clínicos. Esta experiencia incluye a 1300 pacientes hipertensos tratados durante más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante 1 año o más. Los eventos adversos en general fueron leves y transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, el sexo o la raza.

En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron a 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración habitual del tratamiento, de 1 a 3 meses), las discontinuaciones por cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fueron de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartán y de 4,5% para los tratados con placebo (p=0,029).

Los eventos adversos informados en estudios con irbesartán o en la poscomercialización se clasifican a continuación de acuerdo con la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 1).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:
Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara <0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Se desconocen las frecuencias de reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización, debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria para una población de tamaño incierto.

Tabla 1: Eventos adversos informados en estudios clínicos con irbesartán o en informes post-comercialización

	Frecuentes [a]	Infrecuentes [b]	Desconocidos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica)
Trastornos del sistema inmunitario			reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico)
Trastornos metabólicos y nutricionales			Hipercalemia, hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea	mareo ortostático	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos cardíacos		**taquicardia**	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**tos**	
Trastornos gastrointestinales	**náuseas/vómitos**	**diarrea, dispepsia/pirosis**	
Trastornos hepatobiliares			**ictericia, elevación de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**angioedema, urticaria, fotosensibilidad, psoriasis (y exacerbación de la psoriasis)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**dolor musculoesquelético**		**Mialgia**
Trastornos renales y urinarios			**función renal alterada, incluyendo insuficiencia renal en pacientes en riesgo**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción sexual**	
Trastornos del oído y laberínticos			**Tinnitus**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**fatiga, edema**	**dolor torácico**	**Astenia**
Investigaciones	**aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.**		

a. ***Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, independientemente de su incidencia en los pacientes tratados con placebo***
b. ***Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, producidos con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia similar o ligeramente aumentada en pacientes tratados con irbesartán que en pacientes tratados con placebo (ninguno de ellos fue***

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

significativamente diferente desde un punto de vista estadístico entre los 2 grupos de tratamiento).

Anomalías en pruebas de laboratorio: no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de las pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No se requiere un control especial de los parámetros de laboratorios en pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con irbesartán.

Para amlodipino
Los eventos adversos informados en estudios con amlodipino se clasifican a continuación según la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 2).
Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Eventos adversos informados en estudios clínicos con amlodipino

	Muy Frecuente	Frecuentes	Infrecuentes	Raros	Muy raros	Desconocidas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático					Leucocitopenia trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario					reacción alérgica	
Trastornos metabólicos y nutricionales					hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos			insomnio, cambios en el estado de ánimo, depresión	confusión		
Trastornos del sistema nervioso		mareos, cefalea, somnolencia	hipoestesia, parestesia, temblor, perversión del sentido del gusto, síncope		neuropatía periférica, hipertonía	Desorden extrapiramidal
Trastornos oculares		Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)				

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos del oído y laberínticos			**tinnitus**			
Trastornos cardíacos		**palpitaciones**	**Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)**		**infarto de miocardio.**	
Trastornos vasculares		**rubor**	**hipotensión**		**vasculitis**	
Trastornos respiratorios,		**disnea**	**rinitis, tos**			
torácicos y mediastínicos						
Trastornos gastrointestinales		**náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)**	**vómitos, sequedad de boca**		**pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival**	
Trastornos hepatobiliares					**hepatitis, ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en la mayoría de los casos compatibles con colestasis)**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**prurito, erupción, púrpura, aumento de la sudoración, alteraciones de la pigmentación cutánea, alopecia.**		**Angioedema (edema de Quincke), eritema multiforme, dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, fotosensibilidad,**	**Necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**Edema de los tobillos, calambres musculares**	**artralgia, mialgia, dolor de espalda**			
Trastornos renales y urinarios			**aumento de la frecuencia urinaria, alteración de la micción, nocturia.**			
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios			**impotencia, ginecomastia**			
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema**	**fatiga, astenia**	**dolor torácico, malestar, dolor**			
Investigaciones			**aumento de peso, descenso de peso**			

En los estudios clínicos que compararon la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino con la monoterapia con irbesartán o amlodipino, los tipos e incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron similares a los observados en los primeros estudios clínicos sobre monoterapia y en los informes poscomercialización. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue el edema periférico, asociado principalmente con amlodipino.

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda: ***Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)***

Tabla 3: Eventos adversos emergentes del tratamiento calificados como posiblemente relacionados con la medicación del estudio en estudios clínicos con irbesartán/amlodipino (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)

	Frecuentes	**Infrecuentes**
Monoterapia con irbesartán		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		**Fatiga**
Trastornos del oído y laberínticos	**vértigo**	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos del sistema nervioso	**mareos**	**Cefalea**
Trastornos gastrointestinales	**dolor gastrointestinal superior, náuseas, trastorno de la lengua**	**Diarrea**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		**Alopecia**
Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones de procedimientos		**Caída**
Monoterapia con amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico**	**edema, edema facial**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos gastrointestinales	**glosodinia**	
Trastornos del sistema nervioso	**Mareos**	**Cefalea**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Tos**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	**dermatitis por contacto**	
Trastornos vasculares	**Sofocos**	**Rubor**
Combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico, edema**	**Astenia**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos cardíacos	**palpitaciones**	**bradicardia sinusal**
Trastornos del sistema nervioso	**mareos, cefalea, somnolencia**	**Parestesia**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción eréctil**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**Tos**
Trastornos vasculares	**hipotensión ortostática**	**Hipotensión**
Trastornos gastrointestinales	**tumefacción gingival**	**náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento**
Trastornos renales y urinarios	**proteinuria**	**azoemia, hipercreatinemia**
Trastornos metabólicos y nutricionales		**Hiperpotasemia**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**rigidez articular, artralgia, mialgia**

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Irbesartán y amlodipino

Según un estudio farmacocinético en el que irbesartán y amlodipino se administraron solos o en combinación, no existe interacción farmacocinética entre irbesartan y amlodipino. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con irbesartán/amlodipino y otros medicamentos.

Irbesartán

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos

Otros agentes antihipertensivos pueden aumentar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo, irbesartán ha sido administrado con seguridad junto a otros agentes antihipertensivos, tales como beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartán.

Productos que contienen aliskirén o inhibidores de la ECA

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Repaglinida

Irbesartán tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético, como repaglinida.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio

Basándose en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos subceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej. heparina) pueden llevar a aumentos en el potasio sérico y por lo tanto, no están recomendados.

Litio

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Hasta el momento se han notificado muy raramente efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los antagonistas de angiotensina II y AINEs podría conducir a un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico, especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con Irbesartán
En estudios clínicos, la farmacocinética de irbesartán no está afectada por hidroclorotiazida. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

Amlodipino
Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino
Inhibidores del CYP3A4
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (ej. rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión)
En animales, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

<u>Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos</u>
El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus
Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)
Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina
No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina
La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado

con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.1.4 APROVASC®150 mg/10 mg

Expediente : 20043400
Radicado : 20241096754
Fecha : 23/04/2024
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Irbesartán 150 mg / Amlodipino 10mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Tratamiento de la hipertensión esencial. Pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241096754
- IPP Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241096754

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241096754 se solicita modificación de indicaciones, reacciones adversas para asociación a dosis fija de irbesartan 150 mg y amlodipino 10 mg tableta recubierta

(Aprovasc®), en la indicación *"… tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino"*; asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegados mediante Radicado 20241096754.

La modificación de indicación consiste en incluir *"… terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado"*. En reacciones adversas adiciona necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.

La Sala considera que, dado que se aconseja primero titular los principios activos administrándolos individualmente antes de usar la asociación a dosis fija, recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

- **Aprovasc® está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.**

- **Aprovasc® está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado.**

Dosificación
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada
La dosis recomendada de Aprovasc® es de un comprimido por día.

Se debe haber realizado la titulación de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino e irbesartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fijas.

Aprovasc® se debe administrar para la continuación del tratamiento en pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse según la respuesta al tratamiento con los componentes individuales y la respuesta antihipertensiva requerida. La dosis máxima recomendada de Aprovasc® es de 300 mg/10 mg por día.

Poblaciones especial

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- ***Niños*: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en esta población.**
- ***Ancianos:* No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes ancianos.**
- ***Pacientes con deterioro renal: No* se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes con deterioro renal.**
- ***Pacientes con deterioro hepático*: Debido a la presencia de amlodipino, Aprovasc® debe**
- **administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.**

Administración:
Aprovasc® se puede administrar con alimentos o en ayunas.

Precauciones y advertencias especiales de empleo

Irbesartán y amlodipino
Crisis hipertensiva
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino en crisis hipertensivas.

Irbesartán
Hipotensión - pacientes con depleción de volumen
Puede producirse hipotensión sintomática, como con los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), en pacientes con depleción de volumen y/o sodio así como en pacientes con un tratamiento intensivo con diuréticos y/o una dieta restrictiva en sal, o en hemodiálisis. La depleción de volumen y sodio debe corregirse antes de iniciar terapia con la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino.

Hipoglucemia
Irbesartán puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos.

Hipertensión renovascular
Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional son tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque este aspecto no está documentado con irbesartán, puede presentarse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal
En un análisis realizado en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad renal avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre todos los subgrupos. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia
Como con otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, puede aparecer hiperpotasemia durante el tratamiento con irbersantán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debido a nefropatía diabética, y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda una monitorización estrecha de los niveles séricos de potasio.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo irbesartán/amlodipino. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con irbesartán/amlodipino e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio
No se recomienda la combinación de litio e irbesartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosterismo primario
Los pacientes con aldosterolismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de irbersartán.

Mortalidad y morbilidad neonatal/fetal

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberian cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con la combinación a dosis fijas de irbersartán/amlodipino debe interrumpirse lo antes posible, y, si procede, debe iniciarse una terapia alternativa.

General

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se han asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, irbersartán y otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos efectivos en disminuir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de no raza negra, debido posiblemente a la mayor prevalencia de los estados de baja renina en la población hipertensa de raza negra.

Amlodipino

Pacientes con insuficiencia cardiaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardiaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de pacientes tratados con amlodipino que en el grupo tratado con placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia de la función hepática; no se han establecido recomendaciones de dosificación. En consecuencia, amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como al aumentar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser requerido un ajuste de dosis lento y una monitorización cuidadosa.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Pacientes con insuficiencia renal
En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse con precaución debido a la presencia de amlodipino. Se recomienda un control más frecuente de la presión arterial en pacientes de edad avanzada.

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

Nuevas reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas informadas en estudios clínicos sobre otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica.
Para irbesartán
Se evaluó la seguridad de irbesartán en alrededor de 5000 sujetos en estudios clínicos. Esta experiencia incluye a 1300 pacientes hipertensos tratados durante más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante 1 año o más. Los eventos adversos en general fueron leves y transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, el sexo o la raza.
En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron a 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración habitual del tratamiento, de 1 a 3 meses), las discontinuaciones por cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fueron de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartán y de 4,5% para los tratados con placebo (p=0,029).

Los eventos adversos informados en estudios con irbesartán o en la poscomercialización se clasifican a continuación de acuerdo con la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 1).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:
Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara <0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Se desconocen las frecuencias de reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización, debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria para una población de tamaño incierto.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Tabla 1: Eventos adversos informados en estudios clínicos con irbesartán o en informes post-comercialización			
	Frecuentes [a]	**Infrecuentes** [b]	**Desconocidos**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			**Anemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica)**
Trastornos del sistema inmunitario			**reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico)**
Trastornos metabólicos y nutricionales			**Hipercalemia, hipoglucemia.**
Trastornos del sistema nervioso	**mareos, cefalea**	**mareo ortostático**	
Trastornos cardíacos		**taquicardia**	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**tos**	
Trastornos gastrointestinales	**náuseas/vómitos**	**diarrea, dispepsia/pirosis**	
Trastornos hepatobiliares			**ictericia, elevación de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**angioedema, urticaria, fotosensibilidad, psoriasis (y exacerbación de la psoriasis)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**dolor musculoesquelético**		**Mialgia**
Trastornos renales y urinarios			**función renal alterada, incluyendo insuficiencia renal en pacientes en riesgo**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción sexual**	
Trastornos del oído y laberínticos			**Tinnitus**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**fatiga, edema**	**dolor torácico**	**Astenia**
Investigaciones	**aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.**		

c. ***Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, independientemente de su incidencia en los pacientes tratados con placebo***
d. ***Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, producidos con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia similar o ligeramente aumentada en pacientes tratados con irbesartán que en pacientes tratados con placebo (ninguno de ellos fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico entre los 2 grupos de tratamiento).***

Anomalías en pruebas de laboratorio: no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de las pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No se requiere un control especial de los parámetros de laboratorios en pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con irbesartán.

Para amlodipino
Los eventos adversos informados en estudios con amlodipino se clasifican a continuación según la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 2).
Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Eventos adversos informados en estudios clínicos con amlodipino						
	Muy Frecuente	**Frecuentes**	**Infrecuentes**	**Raros**	**Muy raros**	**Desconocidas**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Trastornos de la sangre y el sistema linfático					**Leucocitopenia trombocitopenia**	
Trastornos del sistema inmunitario					**reacción alérgica**	
Trastornos metabólicos y nutricionales					**hiperglucemia**	
Trastornos psiquiátricos			**insomnio, cambios en el estado de ánimo, depresión**	**confusión**		
Trastornos del sistema nervioso		**mareos, cefalea, somnolencia**	**hipoestesia, parestesia, temblor, perversión del sentido del gusto, síncope**		**neuropatía periférica, hipertonía**	**Desorden extrapiramidal**
Trastornos oculares		**Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)**				
Trastornos del oído y laberínticos			**tinnitus**			
Trastornos cardíacos		**palpitaciones**	**Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)**		**infarto de miocardio.**	
Trastornos vasculares		**rubor**	**hipotensión**		**vasculitis**	
Trastornos respiratorios,		**disnea**	**rinitis, tos**			
torácicos y mediastínicos						

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos gastrointestinales		**náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)**	**vómitos, sequedad de boca**		**pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival**	
Trastornos hepatobiliares					**hepatitis, ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en la mayoría de los casos compatibles con colestasis)**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**prurito, erupción, púrpura, aumento de la sudoración, alteraciones de la pigmentación cutánea, alopecia.**		**Angioedema (edema de Quincke), eritema multiforme, dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, fotosensibilidad,**	**Necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**Edema de los tobillos, calambres musculares**	**artralgia, mialgia, dolor de espalda**			
Trastornos renales y urinarios			**aumento de la frecuencia urinaria, alteración de la micción, nocturia.**			
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios			**impotencia, ginecomastia**			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema**	**fatiga, astenia**	**dolor torácico, malestar, dolor**			
Investigaciones			**aumento de peso, descenso de peso**			

En los estudios clínicos que compararon la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino con la monoterapia con irbesartán o amlodipino, los tipos e incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron similares a los observados en los primeros estudios clínicos sobre monoterapia y en los informes poscomercialización. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue el edema periférico, asociado principalmente con amlodipino.

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda: ***Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)***

Tabla 3: Eventos adversos emergentes del tratamiento calificados como posiblemente relacionados con la medicación del estudio en estudios clínicos con irbesartán/amlodipino (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)		
	Frecuentes	**Infrecuentes**
Monoterapia con irbesartán		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		**Fatiga**
Trastornos del oído y laberínticos	**vértigo**	
Trastornos del sistema nervioso	**mareos**	**Cefalea**
Trastornos gastrointestinales	**dolor gastrointestinal superior, náuseas, trastorno de la lengua**	**Diarrea**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		**Alopecia**
Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones de procedimientos		**Caída**
Monoterapia con amlodipino		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico**	**edema, edema facial**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos gastrointestinales	**glosodinia**	
Trastornos del sistema nervioso	**Mareos**	**Cefalea**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Tos**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	**dermatitis por contacto**	
Trastornos vasculares	**Sofocos**	**Rubor**
Combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico, edema**	**Astenia**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos cardíacos	**palpitaciones**	**bradicardia sinusal**
Trastornos del sistema nervioso	**mareos, cefalea, somnolencia**	**Parestesia**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción eréctil**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**Tos**
Trastornos vasculares	**hipotensión ortostática**	**Hipotensión**
Trastornos gastrointestinales	**tumefacción gingival**	**náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento**
Trastornos renales y urinarios	**proteinuria**	**azoemia, hipercreatinemia**
Trastornos metabólicos y nutricionales		**Hiperpotasemia**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**rigidez articular, artralgia, mialgia**

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Irbesartán y amlodipino

Según un estudio farmacocinético en el que irbesartán y amlodipino se administraron solos o en combinación, no existe interacción farmacocinética entre irbesartan y amlodipino. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con irbesartán/amlodipino y otros medicamentos.

Irbesartán

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Otros agentes antihipertensivos pueden aumentar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo, irbesartán ha sido administrado con seguridad junto a otros agentes antihipertensivos, tales como beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartán.

Productos que contienen aliskirén o inhibidores de la ECA
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Repaglinida
Irbesartán tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético, como repaglinida.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio
Basándose en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos subceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej. heparina) pueden llevar a aumentos en el potasio sérico y por lo tanto, no están recomendados.

Litio
Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Hasta el momento se han notificado muy raramente efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Como con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los antagonistas de angiotensina II y AINEs podría conducir a un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico, especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con Irbesartán
En estudios clínicos, la farmacocinética de irbesartán no está afectada por hidroclorotiazida. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

Amlodipino
Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino
Inhibidores del CYP3A4
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (ej. rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión)
En animales, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

<u>Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos</u>
El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus
Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)
Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina
No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina
La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA".*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

3.4.1.5 APROVASC® 300 mg/10 mg

Expediente : 20043405
Radicado : 20241110407
Fecha : 07/05/2024
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Irbesartán 300 mg/ Amlodipino 10

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:
Tratamiento de la hipertensión esencial. Pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241110407
- IPP Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241110407

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241110407 se solicita modificación de indicaciones, reacciones adversas para asociación a dosis fija de irbesartan 300 mg y amlodipino 10 mg tableta recubierta (Aprovasc®), en la indicación *"… tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino"*; asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegados mediante Radicado 20241110407.

La modificación de indicación consiste en incluir *"… terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado"*. En reacciones adversas adiciona necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La Sala considera que, dado que se aconseja primero titular los principios activos administrándolos individualmente antes de usar la asociación a dosis fija, recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

- **Aprovasc® está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.**

- **Aprovasc® está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado.**

Dosificación

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada
La dosis recomendada de Aprovasc® es de un comprimido por día.

Se debe haber realizado la titulación de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino e irbesartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fijas.

Aprovasc® se debe administrar para la continuación del tratamiento en pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse según la respuesta al tratamiento con los componentes individuales y la respuesta antihipertensiva requerida. La dosis máxima recomendada de Aprovasc® es de 300 mg/10 mg por día.

Poblaciones especial
- ***Niños*: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en esta población.**
- ***Ancianos:* No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes ancianos.**
- ***Pacientes con deterioro renal: No* se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes con deterioro renal.**
- ***Pacientes con deterioro hepático*: Debido a la presencia de amlodipino, Aprovasc® debe**
- **administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.**

Administración:
Aprovasc® se puede administrar con alimentos o en ayunas.

Precauciones y advertencias especiales de empleo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Irbesartán y amlodipino
Crisis hipertensiva
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino en crisis hipertensivas.

Irbesartán
Hipotensión - pacientes con depleción de volumen
Puede producirse hipotensión sintomática, como con los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), en pacientes con depleción de volumen y/o sodio así como en pacientes con un tratamiento intensivo con diuréticos y/o una dieta restrictiva en sal, o en hemodiálisis. La depleción de volumen y sodio debe corregirse antes de iniciar terapia con la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino.

Hipoglucemia
Irbesartán puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos.

Hipertensión renovascular
Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional son tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque este aspecto no está documentado con irbesartán, puede presentarse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal
En un análisis realizado en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad renal avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre todos los subgrupos. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia
Como con otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, puede aparecer hiperpotasemia durante el tratamiento con irbersantán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debido a nefropatía diabética, y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda una monitorización estrecha de los niveles séricos de potasio.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo irbesartán/amlodipino. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con irbesartán/amlodipino e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio
No se recomienda la combinación de litio e irbesartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosterismo primario
Los pacientes con aldosterolismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de irbersartán.

Mortalidad y morbilidad neonatal/fetal
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberian cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con la combinación a dosis fijas de irbersartán/amlodipino debe interrumpirse lo antes posible, y, si procede, debe iniciarse una terapia alternativa.

General
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal),

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se han asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.
Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, irbersartán y otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos efectivos en disminuir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de no raza negra, debido posiblemente a la mayor prevalencia de los estados de baja renina en la población hipertensa de raza negra.

Amlodipino
Pacientes con insuficiencia cardiaca
Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardiaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de pacientes tratados con amlodipino que en el grupo tratado con placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia de la función hepática; no se han establecido recomendaciones de dosificación. En consecuencia, amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como al aumentar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser requerido un ajuste de dosis lento y una monitorización cuidadosa.

Pacientes con insuficiencia renal
En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse con precaución debido a la presencia de amlodipino. Se recomienda un control más frecuente de la presión arterial en pacientes de edad avanzada.
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Nuevas reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas informadas en estudios clínicos sobre otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica.
Para irbesartán
Se evaluó la seguridad de irbesartán en alrededor de 5000 sujetos en estudios clínicos. Esta experiencia incluye a 1300 pacientes hipertensos tratados durante más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante 1 año o más. Los eventos adversos en general fueron leves y transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, el sexo o la raza.
En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron a 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración habitual del tratamiento, de 1 a 3 meses), las discontinuaciones por cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fueron de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartán y de 4,5% para los tratados con placebo (p=0,029).

Los eventos adversos informados en estudios con irbesartán o en la poscomercialización se clasifican a continuación de acuerdo con la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 1).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:
Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara <0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Se desconocen las frecuencias de reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización, debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria para una población de tamaño incierto.

Tabla 1: Eventos adversos informados en estudios clínicos con irbesartán o en informes post-comercialización

	Frecuentes [a]	Infrecuentes [b]	Desconocidos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica)
Trastornos del sistema inmunitario			reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos metabólicos y nutricionales			**Hipercalemia, hipoglucemia.**
Trastornos del sistema nervioso	**mareos, cefalea**	**mareo ortostático**	
Trastornos cardíacos		**taquicardia**	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**tos**	
Trastornos gastrointestinales	**náuseas/vómitos**	**diarrea, dispepsia/pirosis**	
Trastornos hepatobiliares			**ictericia, elevación de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**angioedema, urticaria, fotosensibilidad, psoriasis (y exacerbación de la psoriasis)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**dolor musculoesquelético**		**Mialgia**
Trastornos renales y urinarios			**función renal alterada, incluyendo insuficiencia renal en pacientes en riesgo**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción sexual**	
Trastornos del oído y laberínticos			**Tinnitus**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**fatiga, edema**	**dolor torácico**	**Astenia**
Investigaciones	**aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.**		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

e. ***Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, independientemente de su incidencia en los pacientes tratados con placebo***
f. ***Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, producidos con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia similar o ligeramente aumentada en pacientes tratados con irbesartán que en pacientes tratados con placebo (ninguno de ellos fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico entre los 2 grupos de tratamiento).***

Anomalías en pruebas de laboratorio: no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de las pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No se requiere un control especial de los parámetros de laboratorios en pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con irbesartán.

Para amlodipino
Los eventos adversos informados en estudios con amlodipino se clasifican a continuación según la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 2).
Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Eventos adversos informados en estudios clínicos con amlodipino

	Muy Frecuente	Frecuentes	Infrecuentes	Raros	Muy raros	Desconocidas
Trastornos de la sangre y el sistema linfático					Leucocitopenia trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario					reacción alérgica	
Trastornos metabólicos y nutricionales					hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos			insomnio, cambios en el estado de ánimo, depresión	confusión		

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos del sistema nervioso		**mareos, cefalea, somnolencia**	**hipoestesia, parestesia, temblor, perversión del sentido del gusto, síncope**		**neuropatía periférica, hipertonía**	**Desorden extrapiramidal**
Trastornos oculares		**Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)**				
Trastornos del oído y laberínticos			**tinnitus**			
Trastornos cardíacos		**palpitaciones**	**Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)**		**infarto de miocardio.**	
Trastornos vasculares		**rubor**	**hipotensión**		**vasculitis**	
Trastornos respiratorios,		**disnea**	**rinitis, tos**			
torácicos y mediastínicos						
Trastornos gastrointestinales		**náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)**	**vómitos, sequedad de boca**		**pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival**	
Trastornos hepatobiliares					**hepatitis, ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en la mayoría de los casos compatibles con colestasis)**	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**prurito, erupción, púrpura, aumento de la sudoración, alteraciones de la pigmentación cutánea, alopecia.**		**Angioedema (edema de Quincke), eritema multiforme, dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, fotosensibilidad,**	**Necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**Edema de los tobillos, calambres musculares**	**artralgia, mialgia, dolor de espalda**			
Trastornos renales y urinarios			**aumento de la frecuencia urinaria, alteración de la micción, nocturia.**			
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios			**impotencia, ginecomastia**			
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema**	**fatiga, astenia**	**dolor torácico, malestar, dolor**			
Investigaciones			**aumento de peso, descenso de peso**			

En los estudios clínicos que compararon la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino con la monoterapia con irbesartán o amlodipino, los tipos e incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron similares a los observados en los primeros estudios clínicos sobre monoterapia y en los informes poscomercialización. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue el edema periférico, asociado principalmente con amlodipino.

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Eventos adversos emergentes del tratamiento calificados como posiblemente relacionados con la medicación del estudio en estudios clínicos con irbesartán/amlodipino (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)		
	Frecuentes	**Infrecuentes**
Monoterapia con irbesartán		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		**Fatiga**
Trastornos del oído y laberínticos	**vértigo**	
Trastornos del sistema nervioso	**mareos**	**Cefalea**
Trastornos gastrointestinales	**dolor gastrointestinal superior, náuseas, trastorno de la lengua**	**Diarrea**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		**Alopecia**
Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones de procedimientos		**Caída**
Monoterapia con amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico**	**edema, edema facial**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos gastrointestinales	**glosodinia**	
Trastornos del sistema nervioso	**Mareos**	**Cefalea**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Tos**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	**dermatitis por contacto**	
Trastornos vasculares	**Sofocos**	**Rubor**
Combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico, edema**	**Astenia**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos cardíacos	**palpitaciones**	**bradicardia sinusal**
Trastornos del sistema nervioso	**mareos, cefalea, somnolencia**	**Parestesia**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción eréctil**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**Tos**
Trastornos vasculares	**hipotensión ortostática**	**Hipotensión**
Trastornos gastrointestinales	**tumefacción gingival**	**náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento**
Trastornos renales y urinarios	**proteinuria**	**azoemia, hipercreatinemia**
Trastornos metabólicos y nutricionales		**Hiperpotasemia**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**rigidez articular, artralgia, mialgia**

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Irbesartán y amlodipino

Según un estudio farmacocinético en el que irbesartán y amlodipino se administraron solos o en combinación, no existe interacción farmacocinética entre irbesartan y amlodipino. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con irbesartán/amlodipino y otros medicamentos.

Irbesartán

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos

Otros agentes antihipertensivos pueden aumentar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo, irbesartán ha sido administrado con seguridad junto a otros agentes antihipertensivos, tales como beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartán.

Productos que contienen aliskirén o inhibidores de la ECA

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Repaglinida

Irbesartán tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético, como repaglinida.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio
Basándose en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos subceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej. heparina) pueden llevar a aumentos en el potasio sérico y por lo tanto, no están recomendados.

Litio
Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Hasta el momento se han notificado muy raramente efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los antagonistas de angiotensina II y AINEs podría conducir a un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico, especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con Irbesartán
En estudios clínicos, la farmacocinética de irbesartán no está afectada por hidroclorotiazida. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

Amlodipino

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4

Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (ej. rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión)

En animales, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus

Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)

Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Ciclosporina
No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina
La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.1.6 APROVASC® 300 mg/5 mg

Expediente : 20043398
Radicado : 20241110400
Fecha : 07/05/2024
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Irbesartán 300 mg/ Amlodipino 5

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:
Tratamiento de la hipertensión esencial. Pacientes cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartan o amlodipino

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- Inserto Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241110400
- IPP Versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegado mediante radicado 20241110400

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241110400 se solicita modificación de indicaciones, reacciones adversas para asociación a dosis fija de irbesartan 300 mg y amlodipino 5 mg tableta recubierta (Aprovasc®), en la indicación *"… tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino"*; asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CO_APROVASC_COM REC_150-5_150-10_300-5_300-10mg_PI_L_Clean_[CCDSV15-16] Fecha de revisión: 07 de marzo del 2024 allegados mediante Radicado 20241110400.

La modificación de indicación consiste en incluir *"… terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado"*. En reacciones adversas adiciona necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.

La Sala considera que, dado que se aconseja primero titular los principios activos administrándolos individualmente antes de usar la asociación a dosis fija, recomienda aprobar las modificaciones del producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

- **Aprovasc® está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes adultos cuya presión arterial no se encuentra adecuadamente controlada con la monoterapia con irbesartán o amlodipino.**

- **<u>Aprovasc® está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes adultos ya controlados con irbesartán y amlodipino administrados simultáneamente a la misma dosis que el producto combinado.</u>**

Dosificación

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada
La dosis recomendada de Aprovasc® es de un comprimido por día.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Se debe haber realizado la titulación de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino e irbesartán) antes de cambiar a la combinación a dosis fijas.

Aprovasc® se debe administrar para la continuación del tratamiento en pacientes que reciben irbesartán y amlodipino como comprimidos separados. La dosis debe individualizarse según la respuesta al tratamiento con los componentes individuales y la respuesta antihipertensiva requerida. La dosis máxima recomendada de Aprovasc® es de 300 mg/10 mg por día.

Poblaciones especial

- ***Niños*: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aprovasc® en esta población.**
- ***Ancianos:* No se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes ancianos.**
- ***Pacientes con deterioro renal: No* se requieren ajustes de la dosis de Aprovasc® en pacientes con deterioro renal.**
- ***Pacientes con deterioro hepático*: Debido a la presencia de amlodipino, Aprovasc® debe**
- **administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.**

Administración:
Aprovasc® se puede administrar con alimentos o en ayunas.

Precauciones y advertencias especiales de empleo

Irbesartán y amlodipino
Crisis hipertensiva
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino en crisis hipertensivas.

Irbesartán
Hipotensión - pacientes con depleción de volumen
Puede producirse hipotensión sintomática, como con los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs), en pacientes con depleción de volumen y/o sodio así como en pacientes con un tratamiento intensivo con diuréticos y/o una dieta restrictiva en sal, o en hemodiálisis. La depleción de volumen y sodio debe corregirse antes de iniciar terapia con la combinación a dosis fijas de irbesartán/amlodipino.

Hipoglucemia
Irbesartán puede inducir hipoglucemia, especialmente en pacientes diabéticos. En pacientes tratados con insulina o antidiabéticos, se debe considerar una monitorización adecuada de la glucosa en sangre; cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o antidiabéticos.

Hipertensión renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional son tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aunque este aspecto no está documentado con irbesartán, puede presentarse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II.

Pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal
En un análisis realizado en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad renal avanzada, se observó que el efecto de irbesartán sobre los eventos renales y cardiovasculares no fue uniforme entre todos los subgrupos. En particular, fue menos favorable en mujeres y en sujetos que no eran de raza blanca.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren. Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia
Como con otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina-aldosterona, puede aparecer hiperpotasemia durante el tratamiento con irbersantán, especialmente en presencia de insuficiencia renal, proteinuria franca debido a nefropatía diabética, y/o insuficiencia cardiaca. En pacientes de riesgo se recomienda una monitorización estrecha de los niveles séricos de potasio.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo irbesartán/amlodipino. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con irbesartán/amlodipino e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Litio
No se recomienda la combinación de litio e irbesartán.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva
Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral, o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosterismo primario
Los pacientes con aldosterolismo primario generalmente no responden a medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de irbersartán.

Mortalidad y morbilidad neonatal/fetal
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs-II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA-II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberian cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con la combinación a dosis fijas de irbersartán/amlodipino debe interrumpirse lo antes posible, y, si procede, debe iniciarse una terapia alternativa.

General
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ej: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina-II que afectan a este sistema se han asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria, o, en raras ocasiones con insuficiencia renal aguda. Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.
Como se ha observado con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, irbersartán y otros antagonistas de angiotensina son aparentemente menos efectivos en disminuir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de no raza negra, debido posiblemente a la mayor prevalencia de los estados de baja renina en la población hipertensa de raza negra.

Amlodipino
Pacientes con insuficiencia cardiaca
Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardiaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase III y IV de la NYHA), la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo de pacientes tratados con amlodipino que en el grupo tratado con placebo.

Los bloqueadores de los canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia de la función hepática; no se han establecido recomendaciones de dosificación. En consecuencia, amlodipino debe iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como al aumentar la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser requerido un ajuste de dosis lento y una monitorización cuidadosa.

Pacientes con insuficiencia renal
En estos pacientes, amlodipino puede usarse a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada el aumento de dosis debe realizarse con precaución debido a la presencia de amlodipino. Se recomienda un control más frecuente de la presión arterial en pacientes de edad avanzada.

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

Nuevas reacciones adversas

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de eventos adversos observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas informadas en estudios clínicos sobre otro fármaco y podrían no reflejar las observadas en la práctica.
Para irbesartán
Se evaluó la seguridad de irbesartán en alrededor de 5000 sujetos en estudios clínicos. Esta experiencia incluye a 1300 pacientes hipertensos tratados durante más de 6 meses y más de 400 pacientes tratados durante 1 año o más. Los eventos adversos en general fueron leves y transitorios, sin relación con la dosis. La incidencia de eventos adversos no se relacionó con la edad, el sexo o la raza.
En estudios clínicos controlados con placebo que incluyeron a 1965 pacientes tratados con irbesartán (duración habitual del tratamiento, de 1 a 3 meses), las discontinuaciones por cualquier evento adverso clínico o de laboratorio fueron de 3,3% para los pacientes tratados con irbesartán y de 4,5% para los tratados con placebo (p=0,029).

Los eventos adversos informados en estudios con irbesartán o en la poscomercialización se clasifican a continuación de acuerdo con la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 1).

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara <0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Se desconocen las frecuencias de reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización, debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria para una población de tamaño incierto.

Tabla 1: Eventos adversos informados en estudios clínicos con irbesartán o en informes post-comercialización

	Frecuentes [a]	Infrecuentes [b]	Desconocidos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia, trombocitopenia (incluyendo púrpura trombocitopénica)
Trastornos del sistema inmunitario			reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico)
Trastornos metabólicos y nutricionales			Hipercalemia, hipoglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea	mareo ortostático	
Trastornos cardíacos		taquicardia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		tos	
Trastornos gastrointestinales	náuseas/vómitos	diarrea, dispepsia/pirosis	
Trastornos hepatobiliares			ictericia, elevación de las pruebas funcionales hepáticas, hepatitis
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			angioedema, urticaria, fotosensibilidad, psoriasis (y exacerbación de la psoriasis)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**dolor musculoesquelético**		**Mialgia**
Trastornos renales y urinarios			**función renal alterada, incluyendo insuficiencia renal en pacientes en riesgo**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción sexual**	
Trastornos del oído y laberínticos			**Tinnitus**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**fatiga, edema**	**dolor torácico**	**Astenia**
Investigaciones	**aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre.**		

g. Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, independientemente de su incidencia en los pacientes tratados con placebo

h. Incluyen todos los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o con relación incierta con el tratamiento, producidos con una frecuencia de 0,5% a < 1% y con una incidencia similar o ligeramente aumentada en pacientes tratados con irbesartán que en pacientes tratados con placebo (ninguno de ellos fue significativamente diferente desde un punto de vista estadístico entre los 2 grupos de tratamiento).

Anomalías en pruebas de laboratorio: no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de las pruebas de laboratorio en estudios clínicos controlados de hipertensión. No se requiere un control especial de los parámetros de laboratorios en pacientes con hipertensión esencial que reciben tratamiento con irbesartán.

Para amlodipino

Los eventos adversos informados en estudios con amlodipino se clasifican a continuación según la clase de sistema orgánico y la frecuencia (véase la Tabla 2).
Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Eventos adversos informados en estudios clínicos con amlodipino						
	Muy Frecuente	**Frecuentes**	**Infrecuentes**	**Raros**	**Muy raros**	**Desconocidas**
Trastornos de la sangre y el sistema linfático					**Leucocitopenia trombocitopenia**	
Trastornos del sistema inmunitario					**reacción alérgica**	
Trastornos metabólicos y nutricionales					**hiperglucemia**	
Trastornos psiquiátricos			**insomnio, cambios en el estado de ánimo, depresión**	**confusión**		
Trastornos del sistema nervioso		**mareos, cefalea, somnolencia**	**hipoestesia, parestesia, temblor, perversión del sentido del gusto, síncope**		**neuropatía periférica, hipertonía**	**Desorden extrapiramidal**
Trastornos oculares		**Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)**				
Trastornos del oído y laberínticos			**tinnitus**			
Trastornos cardíacos		**palpitaciones**	**Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)**		**infarto de miocardio.**	
Trastornos vasculares		**rubor**	**hipotensión**		**vasculitis**	
Trastornos respiratorios,		**disnea**	**rinitis, tos**			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

torácicos y mediastínicos						
Trastornos gastrointestinales		**náuseas, dolor abdominal, dispepsia, alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)**	**vómitos, sequedad de boca**		**pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival**	
Trastornos hepatobiliares					**hepatitis, ictericia y elevaciones de las enzimas hepáticas (en la mayoría de los casos compatibles con colestasis)**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			**prurito, erupción, púrpura, aumento de la sudoración, alteraciones de la pigmentación cutánea, alopecia.**		**Angioedema (edema de Quincke), eritema multiforme, dermatitis exfoliante, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, fotosensibilidad,**	**Necrólisis epidérmica tóxica, pseudolinfoma cutáneo, erupción liquenoide farmacológica.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**Edema de los tobillos, calambres musculares**	**artralgia, mialgia, dolor de espalda**			
Trastornos renales y urinarios			**aumento de la frecuencia urinaria, alteración de la micción, nocturia.**			

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos del aparato reproductivo y mamarios			**impotencia, ginecomastia**			
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema**	**fatiga, astenia**	**dolor torácico, malestar, dolor**			
Investigaciones			**aumento de peso, descenso de peso**			

En los estudios clínicos que compararon la combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino con la monoterapia con irbesartán o amlodipino, los tipos e incidencias de eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) posiblemente relacionados con el tratamiento del estudio fueron similares a los observados en los primeros estudios clínicos sobre monoterapia y en los informes poscomercialización. El evento adverso informado con mayor frecuencia fue el edema periférico, asociado principalmente con amlodipino.

Se utiliza la siguiente clasificación de frecuencias de CIOMS, cuando corresponda: ***Muy frecuente ≥10%; Frecuente ≥1% y <10%; Infrecuente ≥0,1 y <1%; Rara ≥0,01 y <0,1%; Muy rara<0,01%, Desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)***

Tabla 3: Eventos adversos emergentes del tratamiento calificados como posiblemente relacionados con la medicación del estudio en estudios clínicos con irbesartán/amlodipino (I-ADD, I-COMBINE e I-COMBO)

	Frecuentes	**Infrecuentes**
Monoterapia con irbesartán		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		**Fatiga**
Trastornos del oído y laberínticos	**vértigo**	
Trastornos del sistema nervioso	**mareos**	**Cefalea**
Trastornos gastrointestinales	**dolor gastrointestinal superior, náuseas, trastorno de la lengua**	**Diarrea**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		**Alopecia**
Lesiones traumáticas, envenenamientos y complicaciones		**Caída**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

de procedimientos		
Monoterapia con amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico**	**edema, edema facial**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos gastrointestinales	**glosodinia**	
Trastornos del sistema nervioso	**Mareos**	**Cefalea**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	**Tos**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	**dermatitis por contacto**	
Trastornos vasculares	**Sofocos**	**Rubor**
Combinación de dosis fija de irbesartán/amlodipino		
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	**edema periférico, edema**	**Astenia**
Trastornos del oído y laberínticos		**Vértigo**
Trastornos cardíacos	**palpitaciones**	**bradicardia sinusal**
Trastornos del sistema nervioso	**mareos, cefalea, somnolencia**	**Parestesia**
Trastornos del aparato reproductivo y mamarios		**disfunción eréctil**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		**Tos**
Trastornos vasculares	**hipotensión ortostática**	**Hipotensión**
Trastornos gastrointestinales	**tumefacción gingival**	**náuseas, dolor abdominal superior, estreñimiento**
Trastornos renales y urinarios	**proteinuria**	**azoemia, hipercreatinemia**
Trastornos metabólicos y nutricionales		**Hiperpotasemia**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**rigidez articular, artralgia, mialgia**

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Irbesartán y amlodipino

Según un estudio farmacocinético en el que irbesartán y amlodipino se administraron solos o en combinación, no existe interacción farmacocinética entre irbesartan y

amlodipino. No se han realizado estudios de interacción farmacológica con irbesartán/amlodipino y otros medicamentos.

Irbesartán

Diuréticos y otros agentes antihipertensivos
Otros agentes antihipertensivos pueden aumentar los efectos hipotensores de irbesartán; sin embargo, irbesartán ha sido administrado con seguridad junto a otros agentes antihipertensivos, tales como beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio de acción prolongada y diuréticos tiazídicos. El tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede causar depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con irbesartán.

Productos que contienen aliskirén o inhibidores de la ECA
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA.

Repaglinida
Irbesartán tiene el potencial de inhibir el OATP1B1. En un estudio clínico, se informó que irbesartán aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de repaglinida (sustrato de OATP1B1) en 1,8 y 1,3 veces, respectivamente, cuando se administró 1 hora antes de repaglinida. En otro estudio, no se informó ninguna interacción farmacocinética relevante cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de un tratamiento antidiabético, como repaglinida.

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio
Basándose en la experiencia con el uso de otros medicamentos que afectan al sistema de renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, de suplementos de potasio, de sustitutos de la sal que contengan potasio o de otros medicamentos subceptibles de incrementar los niveles séricos de potasio (ej. heparina) pueden llevar a aumentos en el potasio sérico y por lo tanto, no están recomendados.

Litio
Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han notificado incrementos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. Hasta el momento se han notificado muy raramente efectos similares con irbesartán. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación. Si la combinación fuera necesaria, se recomienda realizar un control cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Cuando se administran antagonistas de angiotensina II simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (ej. inhibidores selectivos de COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), podría ocurrir la atenuación del efecto antihipertensivo.

Como con los inhibidores de la ECA, el uso concomitante de los antagonistas de angiotensina II y AINEs podría conducir a un incremento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento de potasio sérico, especialmente en pacientes con una pobre función renal previa. La combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal después del comienzo de la terapia concomitante y periódicamente después.

Información adicional sobre las interacciones con Irbesartán
En estudios clínicos, la farmacocinética de irbesartán no está afectada por hidroclorotiazida. Irbesartán se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y en menor medida por glucuronización. No se observaron interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas significativas cuando se administró irbesartán junto con warfarina, un medicamento metabolizado por CYP2C9. No se han evaluado los efectos de los inductores del CYP2C9 como rifampicina en la farmacocinética de irbesartán. La farmacocinética de digoxina no se modificó por la coadministración de irbesartán.

<u>Amlodipino</u>
<u>Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino</u>
Inhibidores del CYP3A4
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4
Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (ej. rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Dantroleno (infusión)
En animales, se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

<u>Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos</u>
El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus
Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipino, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipino a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)
Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina
No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipino y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina
La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

En estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA*

ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA".

3.4.1.7 OPTIRAY® 350

Expediente : 52944
Radicado : 20241116827
Fecha : 14/05/2024
Interesado : Guerbet Colombia S.A.

Composición:

Cada mililitro contiene Ioversol 741 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste para angiografía, tomografía computarizada y en urografía excretor-intravenosa.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante radicado 20241116827

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241116827 se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones Y advertencias, reacciones adversas e interacciones para loversol solución inyectable por 741 mg (Optiray® 350); así mismo solicita aprobación de información para prescribir COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante Radicado 20241116827.

Indicaciones previamente aprobadas "Medio de contraste para angiografía, tomografía computarizada y en urografía excretor-intravenosa", solicita:

"Intraarterial: En adultos Arteriografía periférica, arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda; en pacientes pediátricos: Angiocardiografía. Vía intravenosa: En adultos: Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, venografía, urografía excretora intravenosa y angiografía intravenosa por sustracción digital (IV-DSA)."

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Las modificaciones en los demás apartados corresponden a actualización de información. La Sala considera que se trata de un fármaco conocido y en uso desde hace casi 4 décadas, con perfil de eficacia y seguridad bien conocido, las nuevas indicaciones propuestas son más específicas y están soportadas en la información de estudios clínicos. Las demás modificaciones son actualización de la información farmacológica.

El interesado allega un informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios (PBRER) del 1 de abril de 2022 al 31 de marzo de 2023, donde 7.005.496 pacientes estuvieron expuestos durante el periodo del informe. Se produjeron 1.109 eventos adversos (EA): 363 graves y 746 no graves. Durante el periodo cubierto por este informe, se identificaron 2 señales; ambas señales, "Hipotiroidismo en población pediátrica" y "Defecto de la línea de extensión CAIR", se cerraron y confirmaron. En general, los datos de seguridad recopilados durante el período de notificación coinciden con la experiencia acumulada previa y el perfil beneficio-riesgo de ioversol se mantiene sin cambios y es favorable.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones OPTIRAY® 350

Intraarterial
<u>En adultos</u>
Arteriografía periférica, arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda.

<u>En pacientes pediátricos</u>
Angiocardiografía.

Vía intravenosa
<u>En adultos</u>
Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, venografía, urografía excretora intravenosa y angiografía intravenosa por sustracción digital (IV-DSA).

Dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
<u>Instrucciones importantes para la administración</u>
- **OPTIRAY es sólo para uso intravascular [consulte el Recuadro de Advertencias,**
- **Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones].**
- **Utilice una técnica estéril para la manipulación y administración de OPTIRAY.**
- **Inspeccione los envases de vidrio y plástico antes de usarlos para detectar roturas u otros daños y no utilice envases dañados.**
- **Entibie OPTIRAY y administre a temperatura corporal o ambiente.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- **Inspeccione OPTIRAY en busca de partículas en suspensión o decoloración antes de la administración. No administre OPTIRAY si contiene partículas en suspensión o está descolorido.**
- **No mezcle OPTIRAY con otros medicamentos, soluciones o mezclas de nutrición parenteral total.**
- **Utilice la menor dosis necesaria para obtener una visualización adecuada.**
- **Ajuste el volumen y la concentración de OPTIRAY. Modifique la dosis teniendo en cuenta factores tales como la edad, el peso corporal, el tamaño de los vasos y la tasa de flujo sanguíneo dentro del vaso, la patología prevista, el grado y la extensión de la opacificación requerida, la(s) estructura(s) o zona(s) que se va(n) a examinar, los procesos patológicos que afectan al paciente y el equipo y la técnica que se van a emplear.**
- **Evite la extravasación al inyectar OPTIRAY; especialmente en pacientes con enfermedades arteriales o venosas graves.**
- **Mantenga hidratado a los pacientes antes y después de la administración de OPTIRAY**
- **Descarte la porción no usada de OPTIRAY del envase de una sola dosis después de usarla.**

Instrucciones de uso de la jeringa con etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID)

- **La jeringa con etiqueta RFID debe utilizarse con un inyector Optivantage con tecnología RFID [consulte Modo de suministro/conservación y manipulación]. La etiqueta RFID permite el intercambiar la información del producto, como el número de lote, la fecha de vencimiento, la concentración y la identificación de la jeringa como "no utilizada" antes de su uso y "utilizada" después de la administración del producto.**
- **No utilice ninguna parte del sistema de inyección Optivantage ni las jeringas con etiqueta RFID a menos de 6 pulgadas (15 cm) de un marcapasos y/o desfibrilador.**
- **Si la etiqueta RFID está dañada o no funciona, la jeringa OPTIRAY con la etiqueta RFID que no funciona puede seguir utilizándose; sin embargo, no se transferirán los datos al inyector**

Procedimientos intraarteriales en adultos

- ***Arteriografía periférica (OPTIRAY 350)***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias periféricas (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	DMA*
aorta-ilíaca no obstruida	60 mL (intervalo de 20 mL a 90 mL)	250 mL
ilíaca común, femoral	40 mL (intervalo de 10 mL a 50 mL)	250 mL
subclavia, braquial	20 mL (intervalo de 15 mL a 30 mL)	250 mL

***Dosis Máxima Acumulativa**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- ***Arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda (OPTIRAY 350)***
  Utilice OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias coronarias y el ventrículo izquierdo (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	DMA*
Coronaria izquierda	8 mL (intervalo de 2 mL a 10 mL)	250 mL
Coronaria derecha	6 mL (intervalo de 1 mL a 10 mL)	250 mL
Ventrículo izquierdo	40 mL (intervalo de 30 mL a 50 mL)	250 mL

***Dosis Máxima Acumulativa**

Procedimientos intravenosos en adultos (OPTIRAY 350)

- ***Tomografía computada***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350 para obtener imágenes de la cabeza y el cuerpo.

  Imágenes de la cabeza
  A continuación, se indica la dosificación recomendada:
  - **Escanee inmediatamente después de la administración por vía intravenosa.**

	Infusión
OPTIRAY 300	50 mL a 150mL
OPTIRAY 320	50 mL a 150mL
OPTIRAY 350	50 mL a 150mL

Imágenes del cuerpo
OPTIRAY puede administrarse mediante inyección en bolo, por infusión rápida o por una combinación de ambas. A continuación, se indica la dosificación recomendada:
- **El intervalo de exploración variará en función de la indicación y del órgano a escanear.**

	Inyección en bolo	Infusión
OPTIRAY 300	25 mL a 75 mL	50 mL a 150mL
OPTIRAY 320	25 mL a 75 mL	50 mL a 150mL
OPTIRAY 350	25 mL a 75 mL	50 mL a 150mL

- ***Venografía***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. La dosis recomendada es de 50 mL a 100 mL por extremidad; con una dosis máxima acumulativa de 250 mL.

- ***Urografía intravenosa***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se indica la dosificación recomendada:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

	Dosis habitual	Urografía con altas dosis	Dosis Máxima
OPTIRAY 300	**50 mL a 75 mL**	**1,6 mL/kg**	**150 mL**
OPTIRAY 320	**50 mL a 75 mL**	**1,5 mL/kg a 2 mL/kg**	**150 mL**
OPTIRAY 350	**50 mL a 75 mL**	**1,4 mL/kg**	**140 mL**

- ***Angiografía intravenosa por sustracción digital (IV-DSA)***

  Utilice OPTIRAY 350. El rango de dosis recomendado por inyección es de 30 mL a 50 mL; puede repetirse según sea necesario con una dosis máxima acumulativa de 250 mL.

  Las tasas de inyección variarán en función del lugar donde está colocado el catéter y del tamaño del vaso.
  - **Las inyecciones por catéter central suelen realizarse a una velocidad de entre 10 mL/segundo y 30 mL/segundo.**
  - **Las inyecciones periféricas suelen realizarse a una velocidad de entre 12 mL/segundo y 20 mL/segundo**

Dosificación pediátrica (OPTIRAY 350)

Procedimientos intraarteriales

Angiocardiografía

Utilice OPTIRAY 350 u OPTIRAY 320. La dosis única recomendada para inyección ventricular es de 1,25 mL/kg (rango de 1 mL/kg a 1,5 mL/kg). La dosis máxima acumulativa es de 5 mL/kg hasta un volumen total máximo de 250 mL.

Nuevas contraindicaciones
- **Hipertiroidismo sintomático**
- **Hipersensibilidad al yodo o a cualquiera de los componentes**

Nuevas precauciones y advertencias

Riesgos asociados a la administración intratecal inadvertida
OPTIRAY está indicado únicamente para uso intravascular. La administración intratecal inadvertida puede causar la muerte, convulsiones, hemorragia cerebral, coma, parálisis, aracnoiditis, insuficiencia renal aguda, paro cardíaco, lesiones cerebrales, rabdomiólisis, hipertermia y edema cerebral

Reacciones de hipersensibilidad
Optiray puede causar reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales o mortales, como anafilaxia y choque anafiláctico. Las manifestaciones comprenden parada respiratoria, laringoespasmo, broncoespasmo, angioedema y choque. La mayoría de las reacciones graves aparecen poco después del inicio de la inyección (p. ej., en 1 a 3

minutos), pero pueden producirse reacciones retardadas. Existe un mayor riesgo en los pacientes con antecedentes de reacción previa a un medio de contraste, alergias conocidas (es decir, asma bronquial, alergias a medicamentos o a alimentos) y otros tipos de hipersensibilidad. La premedicación con antihistamínicos o corticoesteroides para evitar o reducir al mínimo las posibles reacciones alérgicas no previene las reacciones graves potencialmente mortales, pero puede reducir tanto su incidencia como su intensidad.

Obtenga los antecedentes de alergia e hipersensibilidad o las reacciones de hipersensibilidad previas a medios de contraste yodados. Tenga siempre disponible un equipo de reanimación de emergencia y personal capacitado y vigile a todos los pacientes por si presentan reacciones de hipersensibilidad.

Lesión renal aguda inducida por contraste
Se puede producir una lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal, después de la administración de Optiray. Los factores de riesgo son: insuficiencia renal preexistente, deshidratación, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatía avanzada, edad avanzada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, mieloma múltiple/enfermedades paraproteináceas, dosis repetidas o dosis altas de un medio de contraste yodado.

Utilice la dosis mínima necesaria de Optiray en los pacientes con insuficiencia renal. Hidrate adecuadamente a los pacientes antes y después de la administración de Optiray. No utilice laxantes, diuréticos ni deshidratación preparatoria antes de la administración de Optiray.

Reacciones adversas cardiovasculares
Optiray aumenta la carga osmótica circulatoria y puede inducir alteraciones hemodinámicas agudas o retardadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal grave, enfermedad renal y hepática combinadas, enfermedad renal y cardíaca combinadas, en especial cuando se administran dosis repetidas o dosis altas.

Se han producido reacciones cardiovasculares potencialmente mortales o mortales con el uso de Optiray, como paro cardíaco, colapso hipotensivo y choque. La mayoría de las muertes se producen en los 10 minutos siguientes a la inyección; la enfermedad cardiovascular es el principal factor subyacente. Durante la arteriografía coronaria y la ventriculografía pueden producirse descompensación cardíaca, arritmias graves e isquemia miocárdica o infarto de miocardio.

Según los informes publicados, las muertes debidas a la administración de medios de contraste yodados oscilan entre 6,6 por 1 millón (0,00066 %) y 1 por cada 10 000 pacientes (0,01 %). Utilice la dosis mínima necesaria de Optiray en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tenga siempre disponible un equipo de reanimación de emergencia y personal capacitado. Vigile a todos los pacientes para detectar reacciones cardiovasculares graves.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Casos de tromboembolia
Angiocardiografía
Durante los procedimientos angiográficos con Optiray pueden producirse episodios tromboembólicos graves o mortales y causar infarto de miocardio e ictus. Durante estos procedimientos se produce un aumento de la trombosis y la activación del sistema del complemento. Los factores de riesgo de episodios tromboembólicos son: duración del procedimiento, material del catéter y de la jeringa, estado de la enfermedad subyacente y medicamentos concomitantes.

Para reducir al mínimo los episodios tromboembólicos, utilice una técnica angiográfica meticulosa. Evite que la sangre permanezca en contacto con jeringas que contengan Optiray, lo cual aumenta el riesgo de formación de coágulos. Evite la angiocardiografía en los pacientes con homocistinuria debido al riesgo de inducir trombosis y embolia.

Extravasación y reacciones en el punto de inyección
Puede producirse extravasación con la administración de Optiray, especialmente en pacientes con enfermedad arterial o venosa grave, y puede acompañarse de dolor, hemorragia y necrosis. Compruebe la colocación intravascular de los catéteres antes de la inyección. Vigile a los pacientes para detectar extravasación y adviértales que soliciten asistencia médica si presentan un empeoramiento de los síntomas.

Crisis tiroidea en pacientes con hipertiroidismo
OPTIRAY está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo sintomático. Se ha producido crisis tiroidea tras el uso intravascular de medios radiopacos yodados en pacientes con hipertiroidismo o con un nódulo tiroideo autónomo. Evalúe el riesgo en dichos pacientes antes de utilizar OPTIRAY.

Disfunción tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad
La disfunción tiroidea caracterizada por el hipotiroidismo o la supresión tiroidea transitoria han sido notificadas tras exposiciones únicas y múltiples a medios de contraste yodados en pacientes de 0 a 3 años de edad expuestos a medios de contraste yodados.
La edad más joven, el peso muy bajo al nacer, la prematuridad, las afecciones médicas subyacentes que afectan la función tiroidea, el ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos y las afecciones cardíacas congénitas se asocian con un mayor riesgo de hipotiroidismo después de la exposición a ICM. Los pacientes pediátricos con afecciones cardíacas congénitas pueden correr el mayor riesgo dado que a menudo requieren altas dosis de contraste durante los procedimientos cardíacos invasivos.

Una tiroides hipoactiva durante los primeros años de vida puede ser perjudicial para el desarrollo cognitivo y neurológico y puede requerir una terapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Después de la exposición a ICM, individualice el control de la función tiroidea en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en recién nacidos a término y prematuros.

Crisis hipertensiva en pacientes con feocromocitoma

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Se ha producido una crisis hipertensiva tras el uso de medios de contraste radiopacos yodados en pacientes con feocromocitoma. Controle atentamente a los pacientes cuando se administre OPTIRAY si se sospecha feocromocitoma o paraganglioma secretor de catecolaminas. Inyecte la cantidad mínima necesaria de OPTIRAY y tenga a su disposición medidas para el tratamiento de la crisis hipertensiva.

Crisis de células falciformes en pacientes con anemia falciforme
Los medios de contraste yodados pueden causar la drepanocitosis en individuos homocigotos debido a la anemia falciforme. Hidrate a los pacientes antes y después de la administración de OPTIRAY, utilice OPTIRAY sólo si no se puede obtener la imagen deseada con modalidades de imagen alternativas, e inyecte la cantidad mínima necesaria.

Reacciones adversas cutáneas graves
Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas graves (RACG) entre una hora y varias semanas después de la administración intravascular del medio de contraste. Estas reacciones consisten en síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La intensidad de la reacción puede aumentar y el tiempo hasta su aparición puede disminuir con la administración repetida de un medio de contraste; los medicamentos profilácticos no siempre previenen o mitigan las reacciones adversas cutáneas graves. Evite administrar Optiray a pacientes con antecedentes de una reacción adversa cutánea grave a Optiray.

Uso en poblaciones específicas

<u>Embarazo</u>
Resumen de los riesgos
Los datos posteriores a la comercialización con el uso de Optiray en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si existe un riesgo de resultados adversos para el desarrollo asociados al medicamento. El ioversol atraviesa la placenta y llega a los tejidos fetales en pequeñas cantidades. En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos para el desarrollo después de administraciones intravenosas diarias de ioversol a ratas gestantes (desde el día de gestación 7 al 17) y conejas gestantes (día de gestación 6 al 18) en dosis que fueron 0,35 y 0,71 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en personas.
Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos importantes, abortos u otros desenlaces adversos. En la población general estadounidense, el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y del 15-20%, respectivamente.

Datos en personas
Los informes de la literatura médica muestran que el ioversol atraviesa la placenta y se visualiza en el tubo digestivo de los bebés expuestos después del nacimiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Datos en animales
Se realizaron estudios de toxicidad durante el desarrollo con ioversol administrado por vía intravenosa a ratas y conejas en dosis de 0, 0,2, 0,8 y 3,2 g de yodo/kg/día entre los días 7 y 17 de gestación y 6 y 18 de gestación, respectivamente. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ninguna de las especies con la dosis máxima probada (3,2 g de yodo/kg/día). Se observó toxicidad materna en conejos con 0,8 y 3,2 g de yodo/kg/día.

Lactancia
Resumen de los riesgos
No se dispone de información sobre la presencia de ioversol en la lecha humana o animal, los efectos del fármaco en el lactante alimentado al pecho ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Sin embargo, los medios de contraste yodados se excretan inalterados en la leche humana en cantidades muy bajas, con escasa absorción en el tubo digestivo del lactante alimentado al pecho. Los beneficios de la lactancia en cuanto al desarrollo y la salud del lactante se deben considerar junto con la necesidad clínica de Optiray por parte de la madre, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante a causa de Optiray o de la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas
No es necesario interrumpir la lactancia después de la exposición a medios de contraste yodados porque la exposición potencial del lactante al yodo es pequeña. Sin embargo, las mujeres lactantes pueden plantearse interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante 8 horas (aproximadamente 5 semividas de eliminación) después de la administración de Optiray con el fin de minimizar la exposición al fármaco del lactante alimentado al pecho.

Uso pediátrico
El uso de OPTIRAY 350 y OPTIRAY 320 en angiocardiografías es seguro y eficaz en pacientes pediátricos; al igual que OPTIRAY 320 en tomografías computadas de cabeza y cuerpo, y urografías excretoras intravenosas. El uso de OPTIRAY 350 y OPTIRAY 320 en estos grupos de edad se basa en ensayos clínicos controlados en los que participaron 159 pacientes para angiocardiografía pediátrica; tomografía computada de cabeza y cuerpo, y urografía excretora intravenosa. En general, los tipos de reacciones adversas notificados son similares a las de los adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPTIRAY 300 en pacientes pediátricos.

Los pacientes pediátricos con mayor riesgo de experimentar reacciones adversas a OPTIRAY son los pacientes con: asma, sensibilidad a medicamentos y/o alérgenos, insuficiencia cardíaca congestiva, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL, o edad inferior a 12 meses.

Las pruebas de función tiroidea que indican disfunción tiroidea, caracterizadas por hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria, han sido reportadas infrecuentemente tras

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

la administración de medios de contraste yodados en pacientes pediátricos, incluidos los nacidos a término y prematuros; algunos pacientes recibieron tratamiento para el hipotiroidismo. Después de la exposición a medios de contraste yodados, se debe individualizar la monitorización de la función tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en recién nacidos a término y prematuros.

Uso geriátrico
El ioversol se excreta casi por completo como fármaco original por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a Optiray puede ser mayor en los pacientes con disfunción renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una función renal disminuida, la selección de la dosis debe hacerse con precaución, empezando normalmente por el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Insuficiencia renal
Ioversol se excreta casi completamente como fármaco original por el riñón y se espera que la insuficiencia renal reduzca la tasa de eliminación. El Ioversol puede eliminarse mediante la diálisis.

SOBREDOSIS

Los efectos adversos de la sobredosis son potencialmente mortales y afectan principalmente al sistema pulmonar y cardiovascular. El tratamiento de la sobredosis se dirige al apoyo de todas las funciones vitales y a la instauración inmediata de tratamiento sintomático.

El ioversol no se une a las proteínas plasmáticas ni séricas y, por tanto, es dializable.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:
- **Riesgos asociados a la administración intratecal inadvertida**
- **Reacciones de hipersensibilidad**
- **Lesión renal aguda inducida por contraste**
- **Reacciones adversas cardiovasculares**
- **Casos de tromboembolia**
- **Disfunción tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad**
- **Reacciones adversas cutáneas graves**

Experiencia en ensayos clínicos

Pacientes adultos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La siguiente lista muestra las reacciones adversas basadas en ensayos clínicos con OPTIRAY (ioversol) en 4.187 pacientes. Las reacciones adversas se enumeran por sistema orgánico según su importancia clínica. Primero se enumeran las reacciones más graves de un sistema, independientemente de su incidencia. La reacción más frecuente son las náuseas, con una tasa del 1%.

Trastornos cardíacos
Parada cardíaca, infarto de miocardio, arritmia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo auriculoventricular, ritmo nodal, bradicardia, angina de pecho, palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto
Vértigo, acúfenos

Trastornos oculares
Visión borrosa, edema periorbitario, conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales
Náuseas, vómitos, dolor abdominal, disfagia, sequedad de boca
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Dolor torácico, dolor, dolor en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, extravasación, fiebre, hinchazón, astenia, malestar general, cansancio, escalofríos.

Infecciones e infestaciones
Rinitis

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
Lesión cardíaca, pseudoaneurisma vascular
Pruebas complementarias
Depresión del segmento ST en el electrocardiograma, disminución de la presión arterial

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Acidosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, espasmos musculares, dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso
Infarto cerebral, afasia, temblor, mareo, presíncope, cefalea, parestesias, disgeusia

Trastornos psiquiátricos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Alucinaciones, alucinaciones visuales, desorientación, ansiedad

Trastornos renales y urinarios
Retención urinaria, dolor renal, poliuria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Edema laríngeo, hipoxia, edema pulmonar, disnea, hiperventilación, tos, estornudos, congestión nasal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria, exantema, prurito, hinchazón de la cara, hiperhidrosis, eritema.

Trastornos vasculares
Hipertensión, hipotensión, espasmo arterial, vasoespasmo, vasodilatación, rubefacción.

Pacientes pediátricos
En estudios clínicos en los que participaron 311 pacientes para angiocardiografía pediátrica, tomografía computada con contraste de la cabeza y el cuerpo, y urografía excretora intravenosa; el 6% de los pacientes notificaron una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas y la fiebre. Las reacciones adversas notificadas fueron similares en calidad y frecuencia a los acontecimientos adversos notificados por los adultos.

Experiencia posterior a la comercialización
Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de OPTIRAY. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos: **espasmo de las arterias coronarias, cianosis, arritmia (fibrilación ventricular, taquicardia, extrasístole), anomalías en el ECG.**

Trastornos endocrinos: **se han notificado con poca frecuencia pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria tras la administración de medios de contraste yodados a pacientes adultos y pediátricos, incluidos lactantes; algunos pacientes fueron tratados por hipotiroidismo.**

Trastornos oculares: **ceguera temporal, conjuntivitis (irritación ocular, hiperemia ocular, lagrimeo).**

Trastornos gastrointestinales: **edema lingual, hipersecreción salival.**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: **reacciones en el lugar de inyección, como dolor, hemorragia y necrosis, especialmente después de la extravasación, edema facial, sensación de calor.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

***Trastornos del sistema inmunológico*: reacciones de hipersensibilidad, incluido choque anafiláctico mortal.**

***Trastornos del sistema nervioso*: convulsiones, pérdida del conocimiento, somnolencia, hipoestesia, discinesia, amnesia.**

***Trastornos respiratorios:* Parada respiratoria, asma, broncoespasmo, espasmo laríngeo y obstrucción, irritación de garganta, disfonía.**

***Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Las reacciones varían entre leves (p. ej., exantema, eritema, prurito, urticaria y cambio de color de la piel) e intensas: [p. ej., síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET)], pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).**

***Trastornos vasculares*: flebitis, trombosis.**

Nuevas interacciones

<u>Interacciones farmacológicas</u>

- ***Metformina.***
  En pacientes con insuficiencia renal, la metformina puede causar acidosis láctica. Parece que los medios de contraste yodados aumentan el riesgo de acidosis láctica inducida por la metformina, posiblemente como consecuencia del empeoramiento de la función renal. Interrumpa la metformina en el momento o antes de la administración de Optiray en pacientes con una FGe de entre 30 y 60 ml/min/1,73 m2; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se vaya a administrar medios de contraste yodados intraarteriales. Repita la evaluación de la FGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reanude el tratamiento solo cuando la función renal se haya estabilizado.
- ***Yodo radiactivo***
  La administración de medios de contraste yodados puede interferir con la captación tiroidea de yodo radiactivo (I-131) y disminuir la eficacia terapéutica en los pacientes con carcinoma de tiroides. La disminución de la eficacia dura entre 6 y 8 semanas.

- ***Medios de contraste colecistográficos orales***
  Se ha notificado toxicidad renal en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron medios de contraste colecistográficos orales y, a continuación, medios de contraste intravasculares. La administración de Optiray debe posponerse en pacientes que hayan recibido recientemente un medio de contraste colecistográfico.

<u>Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio</u>

- ***Determinaciones del yodo unido a proteínas y del yodo radiactivo***

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Los resultados de los estudios de captación de yodo unido a proteínas y de yodo radiactivo, que dependen de la estimación del yodo, no reflejarán con exactitud la función tiroidea hasta 16 días después de la administración del medio de contraste yodado. Sin embargo, las pruebas de función tiroidea que no dependen de las estimaciones del yodo, p. ej., captación de resina T3 y análisis de tiroxina total o libre (T4), no resultan afectadas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante Radicado 20241116827.

3.4.1.8 OPTIRAY® 320

Expediente : 37730
Radicado : 20241116833
Fecha : 14/05/2024
Interesado : Guerbet Colombia S.A.

Composición: Cada 1 mL contiene Ioversol 678 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste para angiografía, tomografía computarizada y en urografía excretor-intravenosa.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante radicado 20241116833

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241116833 se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para loversol solución inyectable por 678 mg (Optiray® 320); así mismo solicita aprobación de información para prescribir COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante Radicado 20241116833.

Indicaciones previamente aprobadas "Medio de contraste para angiografía, tomografía computarizada y en urografía excretor-intravenosa", solicita:

"Intraarterial: En adultos Arteriografía periférica, arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda; en pacientes pediátricos: Angiocardiografía. Vía intravenosa: En adultos: Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, venografía, urografía excretora intravenosa y angiografía intravenosa por sustracción digital (IV-DSA)."

Las modificaciones en los demás apartados corresponden a actualización de información. La Sala considera que se trata de un fármaco conocido y en uso desde hace casi 4 décadas, con perfil de eficacia y seguridad bien conocido, las nuevas indicaciones propuestas son más específicas y están soportadas en la información de estudios clínicos. Las demás modificaciones son actualización de la información farmacológica.

El interesado allega un informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios (PBRER) del 1 de abril de 2022 al 31 de marzo de 2023, donde 7.005.496 pacientes estuvieron expuestos durante el periodo del informe. Se produjeron 1.109 eventos adversos (EA): 363 graves y 746 no graves. Durante el periodo cubierto por este informe, se identificaron 2 señales; ambas señales, "Hipotiroidismo en población pediátrica" y "Defecto de la línea de extensión CAIR", se cerraron y confirmaron. En general, los datos de seguridad recopilados durante el período de notificación coinciden con la experiencia acumulada previa y el perfil beneficio-riesgo de ioversol se mantiene sin cambios y es favorable.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones OPTIRAY® 320

Intraarterial
<u>En adultos</u>
Arteriografía cerebral, arteriografía periférica, arteriografía visceral y renal, aortografía, arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda.

<u>En pacientes pediátricos</u>
Angiocardiografía.

Vía intravenosa
<u>En adultos</u>
Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, venografía, urografía excretora intravenosa.

<u>En pacientes pediátricos</u>
Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, y urografía excretora intravenosa

Dosificación

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes para la administración

- **OPTIRAY es sólo para uso intravascular [consulte el Recuadro de Advertencias,**
- **Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones].**
- **Utilice una técnica estéril para la manipulación y administración de OPTIRAY.**
- **Inspeccione los envases de vidrio y plástico antes de usarlos para detectar roturas u otros daños y no utilice envases dañados.**
- **Entibie OPTIRAY y administre a temperatura corporal o ambiente.**
- **Inspeccione OPTIRAY en busca de partículas en suspensión o decoloración antes de la administración. No administre OPTIRAY si contiene partículas en suspensión o está descolorido.**
- **No mezcle OPTIRAY con otros medicamentos, soluciones o mezclas de nutrición parenteral total.**
- **Utilice la menor dosis necesaria para obtener una visualización adecuada.**
- **Ajuste el volumen y la concentración de OPTIRAY. Modifique la dosis teniendo en cuenta factores tales como la edad, el peso corporal, el tamaño de los vasos y la tasa de flujo sanguíneo dentro del vaso, la patología prevista, el grado y la extensión de la opacificación requerida, la(s) estructura(s) o zona(s) que se va(n) a examinar, los procesos patológicos que afectan al paciente y el equipo y la técnica que se van a emplear.**
- **Evite la extravasación al inyectar OPTIRAY; especialmente en pacientes con enfermedades arteriales o venosas graves.**
- **Mantenga hidratado a los pacientes antes y después de la administración de OPTIRAY**
- **Descarte la porción no usada de OPTIRAY del envase de una sola dosis después de usarla.**

Instrucciones de uso de la jeringa con etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID)

- **La jeringa con etiqueta RFID debe utilizarse con un inyector Optivantage con tecnología RFID [consulte Modo de suministro/conservación y manipulación]. La etiqueta RFID permite el intercambiar la información del producto, como el número de lote, la fecha de vencimiento, la concentración y la identificación de la jeringa como "no utilizada" antes de su uso y "utilizada" después de la administración del producto.**
- **No utilice ninguna parte del sistema de inyección Optivantage ni las jeringas con etiqueta RFID a menos de 6 pulgadas (15 cm) de un marcapasos y/o desfibrilador.**
- **Si la etiqueta RFID está dañada o no funciona, la jeringa OPTIRAY con la etiqueta RFID que no funciona puede seguir utilizándose; sin embargo, no se transferirán los datos al inyector**

Procedimientos intraarteriales en adultos

- ***Arteriografía cerebral (OPTIRAY 320)***

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Utilice OPTIRAY 300 y OPTIRAY 320. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias cerebrales (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	Dosis máxima acumulativa
arterias carótidas o vertebrales	2 mL a 12 mL	200 mL
Inyección en el arco aórtico (estudio de cuatro vasos)	20 mL a 50 mL	200 mL

- ***Arteriografía periférica (OPTIRAY 320)***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias periféricas (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	DMA*
aorta-ilíaca no obstruida	60 mL (intervalo de 20 mL a 90 mL)	250 mL
ilíaca común, femoral	40 mL (intervalo de 10 mL a 50 mL)	250 mL
subclavia, braquial	20 mL (intervalo de 15 mL a 30 mL)	250 mL

***Dosis Máxima Acumulativa**

- ***Arteriografía y aortografía visceral y renal***
  Utilice OPTIRAY 320. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de la aorta y las arterias viscerales (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	DMA*
Aorta	45 mL (intervalo de 10 mL a 80 mL)	250 mL
Celíacos	45 mL (intervalo de 12 mL a 60 mL)	250 mL
Mesentérica superior	45 mL (intervalo de 15 mL a 60 mL)	250 mL
Renal o mesentérica inferior	9 mL (intervalo de 15 mL a 60 mL)	250 mL

***Dosis Máxima Acumulativa**

- ***Arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda (OPTIRAY 320)***
  Utilice OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias coronarias y el ventrículo izquierdo (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	DMA*
Coronaria izquierda	8 mL (intervalo de 2 mL a 10 mL)	250 mL

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Coronaria derecha	**6 mL (intervalo de 1 mL a 10 mL)**	**250 mL**
Ventrículo izquierdo	**40 mL (intervalo de 30 mL a 50 mL)**	**250 mL**

***Dosis Máxima Acumulativa**

Procedimientos intravenosos en adultos (OPTIRAY 320*)*

- ***Tomografía computada***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350 para obtener imágenes de la cabeza y el cuerpo.

  Imágenes de la cabeza
  A continuación, se indica la dosificación recomendada:
  - **Escanee inmediatamente después de la administración por vía intravenosa.**

	Infusión
OPTIRAY 300	**50 mL a 150mL**
OPTIRAY 320	**50 mL a 150mL**
OPTIRAY 350	**50 mL a 150mL**

Imágenes del cuerpo
OPTIRAY puede administrarse mediante inyección en bolo, por infusión rápida o por una combinación de ambas. A continuación, se indica la dosificación recomendada:
- **El intervalo de exploración variará en función de la indicación y del órgano a escanear.**

	Inyección en bolo	**Infusión**
OPTIRAY 300	**25 mL a 75 mL**	**50 mL a 150mL**
OPTIRAY 320	**25 mL a 75 mL**	**50 mL a 150mL**
OPTIRAY 350	**25 mL a 75 mL**	**50 mL a 150mL**

- ***Venografía***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. La dosis recomendada es de 50 mL a 100 mL por extremidad; con una dosis máxima acumulativa de 250 mL.

- ***Urografía intravenosa***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se indica la dosificación recomendada:

	Dosis habitual	**Urografía con altas dosis**	**Dosis Máxima**
OPTIRAY 300	**50 mL a 75 mL**	**1,6 mL/kg**	**150 mL**
OPTIRAY 320	**50 mL a 75 mL**	**1,5 mL/kg a 2 mL/kg**	**150 mL**
OPTIRAY 350	**50 mL a 75 mL**	**1,4 mL/kg**	**140 mL**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Dosificación pediátrica (OPTIRAY 320*)*

Procedimientos intraarteriales

Angiocardiografía
Utilice OPTIRAY 350 u OPTIRAY 320. La dosis única recomendada para inyección ventricular es de 1,25 mL/kg (rango de 1 mL/kg a 1,5 mL/kg). La dosis máxima acumulativa es de 5 mL/kg hasta un volumen total máximo de 250 mL.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipertiroidismo sintomático**
- **Hipersensibilidad al yodo o a cualquiera de los componentes**

Nuevas precauciones y advertencias

Riesgos asociados a la administración intratecal inadvertida
OPTIRAY está indicado únicamente para uso intravascular. La administración intratecal inadvertida puede causar la muerte, convulsiones, hemorragia cerebral, coma, parálisis, aracnoiditis, insuficiencia renal aguda, paro cardíaco, lesiones cerebrales, rabdomiólisis, hipertermia y edema cerebral

Reacciones de hipersensibilidad
Optiray puede causar reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales o mortales, como anafilaxia y choque anafiláctico. Las manifestaciones comprenden parada respiratoria, laringoespasmo, broncoespasmo, angioedema y choque. La mayoría de las reacciones graves aparecen poco después del inicio de la inyección (p. ej., en 1 a 3 minutos), pero pueden producirse reacciones retardadas. Existe un mayor riesgo en los pacientes con antecedentes de reacción previa a un medio de contraste, alergias conocidas (es decir, asma bronquial, alergias a medicamentos o a alimentos) y otros tipos de hipersensibilidad. La premedicación con antihistamínicos o corticoesteroides para evitar o reducir al mínimo las posibles reacciones alérgicas no previene las reacciones graves potencialmente mortales, pero puede reducir tanto su incidencia como su intensidad.

Obtenga los antecedentes de alergia e hipersensibilidad o las reacciones de hipersensibilidad previas a medios de contraste yodados. Tenga siempre disponible un equipo de reanimación de emergencia y personal capacitado y vigile a todos los pacientes por si presentan reacciones de hipersensibilidad.

Lesión renal aguda inducida por contraste
Se puede producir una lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal, después de la administración de Optiray. Los factores de riesgo son: insuficiencia renal preexistente, deshidratación, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatía avanzada, edad avanzada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

mieloma múltiple/enfermedades paraproteináceas, dosis repetidas o dosis altas de un medio de contraste yodado.

Utilice la dosis mínima necesaria de Optiray en los pacientes con insuficiencia renal. Hidrate adecuadamente a los pacientes antes y después de la administración de Optiray. No utilice laxantes, diuréticos ni deshidratación preparatoria antes de la administración de Optiray.

Reacciones adversas cardiovasculares
Optiray aumenta la carga osmótica circulatoria y puede inducir alteraciones hemodinámicas agudas o retardadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal grave, enfermedad renal y hepática combinadas, enfermedad renal y cardíaca combinadas, en especial cuando se administran dosis repetidas o dosis altas.

Se han producido reacciones cardiovasculares potencialmente mortales o mortales con el uso de Optiray, como paro cardíaco, colapso hipotensivo y choque. La mayoría de las muertes se producen en los 10 minutos siguientes a la inyección; la enfermedad cardiovascular es el principal factor subyacente. Durante la arteriografía coronaria y la ventriculografía pueden producirse descompensación cardíaca, arritmias graves e isquemia miocárdica o infarto de miocardio.
Según los informes publicados, las muertes debidas a la administración de medios de contraste yodados oscilan entre 6,6 por 1 millón (0,00066 %) y 1 por cada 10 000 pacientes (0,01 %). Utilice la dosis mínima necesaria de Optiray en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tenga siempre disponible un equipo de reanimación de emergencia y personal capacitado. Vigile a todos los pacientes para detectar reacciones cardiovasculares graves.

Casos de tromboembolia
Angiocardiografía
Durante los procedimientos angiográficos con Optiray pueden producirse episodios tromboembólicos graves o mortales y causar infarto de miocardio e ictus. Durante estos procedimientos se produce un aumento de la trombosis y la activación del sistema del complemento. Los factores de riesgo de episodios tromboembólicos son: duración del procedimiento, material del catéter y de la jeringa, estado de la enfermedad subyacente y medicamentos concomitantes.

Para reducir al mínimo los episodios tromboembólicos, utilice una técnica angiográfica meticulosa. Evite que la sangre permanezca en contacto con jeringas que contengan Optiray, lo cual aumenta el riesgo de formación de coágulos. Evite la angiocardiografía en los pacientes con homocistinuria debido al riesgo de inducir trombosis y embolia.

Extravasación y reacciones en el punto de inyección
Puede producirse extravasación con la administración de Optiray, especialmente en pacientes con enfermedad arterial o venosa grave, y puede acompañarse de dolor, hemorragia y necrosis. Compruebe la colocación intravascular de los catéteres antes de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

la inyección. Vigile a los pacientes para detectar extravasación y adviértales que soliciten asistencia médica si presentan un empeoramiento de los síntomas.

Crisis tiroidea en pacientes con hipertiroidismo
OPTIRAY está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo sintomático. Se ha producido crisis tiroidea tras el uso intravascular de medios radiopacos yodados en pacientes con hipertiroidismo o con un nódulo tiroideo autónomo. Evalúe el riesgo en dichos pacientes antes de utilizar OPTIRAY.

Disfunción tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad
La disfunción tiroidea caracterizada por el hipotiroidismo o la supresión tiroidea transitoria han sido notificadas tras exposiciones únicas y múltiples a medios de contraste yodados en pacientes de 0 a 3 años de edad expuestos a medios de contraste yodados.
La edad más joven, el peso muy bajo al nacer, la prematuridad, las afecciones médicas subyacentes que afectan la función tiroidea, el ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos y las afecciones cardíacas congénitas se asocian con un mayor riesgo de hipotiroidismo después de la exposición a ICM. Los pacientes pediátricos con afecciones cardíacas congénitas pueden correr el mayor riesgo dado que a menudo requieren altas dosis de contraste durante los procedimientos cardíacos invasivos.

Una tiroides hipoactiva durante los primeros años de vida puede ser perjudicial para el desarrollo cognitivo y neurológico y puede requerir una terapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Después de la exposición a ICM, individualice el control de la función tiroidea en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en recién nacidos a término y prematuros.

Crisis hipertensiva en pacientes con feocromocitoma
Se ha producido una crisis hipertensiva tras el uso de medios de contraste radiopacos yodados en pacientes con feocromocitoma. Controle atentamente a los pacientes cuando se administre OPTIRAY si se sospecha feocromocitoma o paraganglioma secretor de catecolaminas. Inyecte la cantidad mínima necesaria de OPTIRAY y tenga a su disposición medidas para el tratamiento de la crisis hipertensiva.

Crisis de células falciformes en pacientes con anemia falciforme
Los medios de contraste yodados pueden causar la drepanocitosis en individuos homocigotos debido a la anemia falciforme. Hidrate a los pacientes antes y después de la administración de OPTIRAY, utilice OPTIRAY sólo si no se puede obtener la imagen deseada con modalidades de imagen alternativas, e inyecte la cantidad mínima necesaria.

Reacciones adversas cutáneas graves
Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas graves (RACG) entre una hora y varias semanas después de la administración intravascular del medio de contraste. Estas reacciones consisten en síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La intensidad de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

reacción puede aumentar y el tiempo hasta su aparición puede disminuir con la administración repetida de un medio de contraste; los medicamentos profilácticos no siempre previenen o mitigan las reacciones adversas cutáneas graves. Evite administrar Optiray a pacientes con antecedentes de una reacción adversa cutánea grave a Optiray.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de los riesgos

Los datos posteriores a la comercialización con el uso de Optiray en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si existe un riesgo de resultados adversos para el desarrollo asociados al medicamento. El ioversol atraviesa la placenta y llega a los tejidos fetales en pequeñas cantidades. En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos para el desarrollo después de administraciones intravenosas diarias de ioversol a ratas gestantes (desde el día de gestación 7 al 17) y conejas gestantes (día de gestación 6 al 18) en dosis que fueron 0,35 y 0,71 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en personas.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos importantes, abortos u otros desenlaces adversos. En la población general estadounidense, el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

Datos en personas

Los informes de la literatura médica muestran que el ioversol atraviesa la placenta y se visualiza en el tubo digestivo de los bebés expuestos después del nacimiento.

Datos en animales

Se realizaron estudios de toxicidad durante el desarrollo con ioversol administrado por vía intravenosa a ratas y conejas en dosis de 0, 0,2, 0,8 y 3,2 g de yodo/kg/día entre los días 7 y 17 de gestación y 6 y 18 de gestación, respectivamente. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ninguna de las especies con la dosis máxima probada (3,2 g de yodo/kg/día). Se observó toxicidad materna en conejos con 0,8 y 3,2 g de yodo/kg/día.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de ioversol en la lecha humana o animal, los efectos del fármaco en el lactante alimentado al pecho ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Sin embargo, los medios de contraste yodados se excretan inalterados en la leche humana en cantidades muy bajas, con escasa absorción en el tubo digestivo del lactante alimentado al pecho. Los beneficios de la lactancia en cuanto al desarrollo y la salud del lactante se deben considerar junto con la necesidad clínica de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Optiray por parte de la madre, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante a causa de Optiray o de la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas
No es necesario interrumpir la lactancia después de la exposición a medios de contraste yodados porque la exposición potencial del lactante al yodo es pequeña. Sin embargo, las mujeres lactantes pueden plantearse interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante 8 horas (aproximadamente 5 semividas de eliminación) después de la administración de Optiray con el fin de minimizar la exposición al fármaco del lactante alimentado al pecho.

Uso pediátrico
El uso de OPTIRAY 350 y OPTIRAY 320 en angiocardiografías es seguro y eficaz en pacientes pediátricos; al igual que OPTIRAY 320 en tomografías computadas de cabeza y cuerpo, y urografías excretoras intravenosas. El uso de OPTIRAY 350 y OPTIRAY 320 en estos grupos de edad se basa en ensayos clínicos controlados en los que participaron 159 pacientes para angiocardiografía pediátrica; tomografía computada de cabeza y cuerpo, y urografía excretora intravenosa. En general, los tipos de reacciones adversas notificados son similares a las de los adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPTIRAY 300 en pacientes pediátricos.

Los pacientes pediátricos con mayor riesgo de experimentar reacciones adversas a OPTIRAY son los pacientes con: asma, sensibilidad a medicamentos y/o alérgenos, insuficiencia cardíaca congestiva, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL, o edad inferior a 12 meses.

Las pruebas de función tiroidea que indican disfunción tiroidea, caracterizadas por hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria, han sido reportadas infrecuentemente tras la administración de medios de contraste yodados en pacientes pediátricos, incluidos los nacidos a término y prematuros; algunos pacientes recibieron tratamiento para el hipotiroidismo. Después de la exposición a medios de contraste yodados, se debe individualizar la monitorización de la función tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en recién nacidos a término y prematuros.

Uso geriátrico
El ioversol se excreta casi por completo como fármaco original por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a Optiray puede ser mayor en los pacientes con disfunción renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una función renal disminuida, la selección de la dosis debe hacerse con precaución, empezando normalmente por el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Insuficiencia renal
Ioversol se excreta casi completamente como fármaco original por el riñón y se espera que la insuficiencia renal reduzca la tasa de eliminación. El Ioversol puede eliminarse mediante la diálisis.

SOBREDOSIS

Los efectos adversos de la sobredosis son potencialmente mortales y afectan principalmente al sistema pulmonar y cardiovascular. El tratamiento de la sobredosis se dirige al apoyo de todas las funciones vitales y a la instauración inmediata de tratamiento sintomático.

El ioversol no se une a las proteínas plasmáticas ni séricas y, por tanto, es dializable.

Nuevas reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:
- **Riesgos asociados a la administración intratecal inadvertida**
- **Reacciones de hipersensibilidad**
- **Lesión renal aguda inducida por contraste**
- **Reacciones adversas cardiovasculares**
- **Casos de tromboembolia**
- **Disfunción tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad**
- **Reacciones adversas cutáneas graves**

Experiencia en ensayos clínicos

Pacientes adultos
Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.
a siguiente lista muestra las reacciones adversas basadas en ensayos clínicos con OPTIRAY (ioversol) en 4.187 pacientes. Las reacciones adversas se enumeran por sistema orgánico según su importancia clínica. Primero se enumeran las reacciones más graves de un sistema, independientemente de su incidencia. La reacción más frecuente son las náuseas, con una tasa del 1%.

Trastornos cardíacos
Parada cardíaca, infarto de miocardio, arritmia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo auriculoventricular, ritmo nodal, bradicardia, angina de pecho, palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto
Vértigo, acúfenos

Trastornos oculares
Visión borrosa, edema periorbitario, conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales
Náuseas, vómitos, dolor abdominal, disfagia, sequedad de boca

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Dolor torácico, dolor, dolor en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, extravasación, fiebre, hinchazón, astenia, malestar general, cansancio, escalofríos.

Infecciones e infestaciones
Rinitis

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos
Lesión cardíaca, pseudoaneurisma vascular

Pruebas complementarias
Depresión del segmento ST en el electrocardiograma, disminución de la presión arterial

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Acidosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, espasmos musculares, dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso
Infarto cerebral, afasia, temblor, mareo, presíncope, cefalea, parestesias, disgeusia

Trastornos psiquiátricos
Alucinaciones, alucinaciones visuales, desorientación, ansiedad

Trastornos renales y urinarios
Retención urinaria, dolor renal, poliuria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Edema laríngeo, hipoxia, edema pulmonar, disnea, hiperventilación, tos, estornudos, congestión nasal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria, exantema, prurito, hinchazón de la cara, hiperhidrosis, eritema.

Trastornos vasculares
Hipertensión, hipotensión, espasmo arterial, vasoespasmo, vasodilatación, rubefacción.

<u>Pacientes pediátricos</u>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

En estudios clínicos en los que participaron 311 pacientes para angiocardiografía pediátrica, tomografía computada con contraste de la cabeza y el cuerpo, y urografía excretora intravenosa; el 6% de los pacientes notificaron una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas y la fiebre. Las reacciones adversas notificadas fueron similares en calidad y frecuencia a los acontecimientos adversos notificados por los adultos.

Experiencia posterior a la comercialización
Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de OPTIRAY. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos: **espasmo de las arterias coronarias, cianosis, arritmia (fibrilación ventricular, taquicardia, extrasístole), anomalías en el ECG.**

Trastornos endocrinos: **se han notificado con poca frecuencia pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria tras la administración de medios de contraste yodados a pacientes adultos y pediátricos, incluidos lactantes; algunos pacientes fueron tratados por hipotiroidismo.**

Trastornos oculares: **ceguera temporal, conjuntivitis (irritación ocular, hiperemia ocular, lagrimeo).**

Trastornos gastrointestinales: **edema lingual, hipersecreción salival.**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: **reacciones en el lugar de inyección, como dolor, hemorragia y necrosis, especialmente después de la extravasación, edema facial, sensación de calor.**

Trastornos del sistema inmunológico**: reacciones de hipersensibilidad, incluido choque anafiláctico mortal.**

Trastornos del sistema nervioso**: convulsiones, pérdida del conocimiento, somnolencia, hipoestesia, discinesia, amnesia.**

Trastornos respiratorios: **Parada respiratoria, asma, broncoespasmo, espasmo laríngeo y obstrucción, irritación de garganta, disfonía.**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Las reacciones varían entre leves (p. ej., exantema, eritema, prurito, urticaria y cambio de color de la piel) e intensas: [p. ej., síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET)], pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

***Trastornos vasculares*: flebitis, trombosis.**

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

- ***Metformina.***
  En pacientes con insuficiencia renal, la metformina puede causar acidosis láctica. Parece que los medios de contraste yodados aumentan el riesgo de acidosis láctica inducida por la metformina, posiblemente como consecuencia del empeoramiento de la función renal. Interrumpa la metformina en el momento o antes de la administración de Optiray en pacientes con una FGe de entre 30 y 60 ml/min/1,73 m2; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se vaya a administrar medios de contraste yodados intraarteriales. Repita la evaluación de la FGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reanude el tratamiento solo cuando la función renal se haya estabilizado.

- ***Yodo radiactivo***
  La administración de medios de contraste yodados puede interferir con la captación tiroidea de yodo radiactivo (I-131) y disminuir la eficacia terapéutica en los pacientes con carcinoma de tiroides. La disminución de la eficacia dura entre 6 y 8 semanas.

- ***Medios de contraste colecistográficos orales***
  Se ha notificado toxicidad renal en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron medios de contraste colecistográficos orales y, a continuación, medios de contraste intravasculares. La administración de Optiray debe posponerse en pacientes que hayan recibido recientemente un medio de contraste colecistográfico.

Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio

- ***Determinaciones del yodo unido a proteínas y del yodo radiactivo***
  Los resultados de los estudios de captación de yodo unido a proteínas y de yodo radiactivo, que dependen de la estimación del yodo, no reflejarán con exactitud la función tiroidea hasta 16 días después de la administración del medio de contraste yodado. Sin embargo, las pruebas de función tiroidea que no dependen de las estimaciones del yodo, p. ej., captación de resina T3 y análisis de tiroxina total o libre (T4), no resultan afectadas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante Radicado 20241116833.

3.4.1.9 OPTIRAY® 300

Expediente : 19937847
Radicado : 20241116838

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Fecha : 14/05/2024
Interesado : Guerbet Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene Ioversol 636 mg equivalentes a iodo 300 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste para angiografía, urográfica, flebografía, mielografía toráxica y cervical.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- IPP COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante radicado 20241116838

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241116838 se solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para loversol solución inyectable por 636 mg (Optiray® 300); así mismo solicita aprobación de información para prescribir COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante Radicado 20241116838.

Indicaciones previamente aprobadas "Medio de contraste para angiografía, tomografía computarizada y en urografía excretor-intravenosa", solicita:

"Intraarterial: En adultos Arteriografía periférica, arteriografía coronaria y ventriculografía izquierda; en pacientes pediátricos: Angiocardiografía. Vía intravenosa: En adultos: Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, venografía, urografía excretora intravenosa y angiografía intravenosa por sustracción digital (IV-DSA)".

Las modificaciones en los demás apartados corresponden a actualización de información. La Sala considera que se trata de un fármaco conocido y en uso desde hace casi 4 décadas, con perfil de eficacia y seguridad bien conocido, las nuevas indicaciones propuestas son más específicas y están soportadas en la información de estudios clínicos. Las demás modificaciones son actualización de la información farmacológica.

El interesado allega un informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios (PBRER) del 1 de abril de 2022 al 31 de marzo de 2023, donde 7.005.496 pacientes estuvieron expuestos durante el periodo del informe. Se produjeron 1.109 eventos adversos (EA): 363

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

graves y 746 no graves. Durante el periodo cubierto por este informe, se identificaron 2 señales; ambas señales, "Hipotiroidismo en población pediátrica" y "Defecto de la línea de extensión CAIR", se cerraron y confirmaron. En general, los datos de seguridad recopilados durante el período de notificación coinciden con la experiencia acumulada previa y el perfil beneficio-riesgo de ioversol se mantiene sin cambios y es favorable.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Indicaciones OPTIRAY® 300

Intraarterial
En adultos
Arteriografía cerebral y arteriografía periférica.

Vía intravenosa
En adultos
Tomografía Computarizada de cabeza y cuerpo, venografía, urografía excretora intravenosa.

Dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
Instrucciones importantes para la administración

- **OPTIRAY es sólo para uso intravascular [consulte el Recuadro de Advertencias,**
- **Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones].**
- **Utilice una técnica estéril para la manipulación y administración de OPTIRAY.**
- **Inspeccione los envases de vidrio y plástico antes de usarlos para detectar roturas u otros daños y no utilice envases dañados.**
- **Entibie OPTIRAY y administre a temperatura corporal o ambiente.**
- **Inspeccione OPTIRAY en busca de partículas en suspensión o decoloración antes de la administración. No administre OPTIRAY si contiene partículas en suspensión o está descolorido.**
- **No mezcle OPTIRAY con otros medicamentos, soluciones o mezclas de nutrición parenteral total.**
- **Utilice la menor dosis necesaria para obtener una visualización adecuada.**
- **Ajuste el volumen y la concentración de OPTIRAY. Modifique la dosis teniendo en cuenta factores tales como la edad, el peso corporal, el tamaño de los vasos y la tasa de flujo sanguíneo dentro del vaso, la patología prevista, el grado y la extensión de la opacificación requerida, la(s) estructura(s) o zona(s) que se va(n) a examinar, los procesos patológicos que afectan al paciente y el equipo y la técnica que se van a emplear.**
- **Evite la extravasación al inyectar OPTIRAY; especialmente en pacientes con enfermedades arteriales o venosas graves.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- **Mantenga hidratado a los pacientes antes y después de la administración de OPTIRAY**
- **Descarte la porción no usada de OPTIRAY del envase de una sola dosis después de usarla.**

Instrucciones de uso de la jeringa con etiqueta de identificación por radiofrecuencia (RFID)

- **La jeringa con etiqueta RFID debe utilizarse con un inyector Optivantage con tecnología RFID [consulte Modo de suministro/conservación y manipulación]. La etiqueta RFID permite el intercambiar la información del producto, como el número de lote, la fecha de vencimiento, la concentración y la identificación de la jeringa como "no utilizada" antes de su uso y "utilizada" después de la administración del producto.**
- **No utilice ninguna parte del sistema de inyección Optivantage ni las jeringas con etiqueta RFID a menos de 6 pulgadas (15 cm) de un marcapasos y/o desfibrilador.**
- **Si la etiqueta RFID está dañada o no funciona, la jeringa OPTIRAY con la etiqueta RFID que no funciona puede seguir utilizándose; sin embargo, no se transferirán los datos al inyector**

Procedimientos intraarteriales en adultos

- ***Arteriografía cerebral (OPTIRAY 300)***
  Utilice OPTIRAY 300 y OPTIRAY 320. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias cerebrales (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	Dosis máxima acumulativa
arterias carótidas o vertebrales	2 mL a 12 mL	200 mL
Inyección en el arco aórtico (estudio de cuatro vasos)	20 mL a 50 mL	200 mL

- ***Arteriografía periférica (OPTIRAY 300)***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se muestra la dosis recomendada para la visualización de las arterias periféricas (puede repetirse según sea necesario):

Zona de diagnóstico	Dosis	DMA*
aorta-ilíaca no obstruida	60 mL (intervalo de 20 mL a 90 mL)	250 mL
ilíaca común, femoral	40 mL (intervalo de 10 mL a 50 mL)	250 mL
subclavia, braquial	20 mL (intervalo de 15 mL a 30 mL)	250 mL

***Dosis Máxima Acumulativa**

Procedimientos intravenosos en adultos (OPTIRAY 300*)*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- ***Tomografía computada***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350 para obtener imágenes de la cabeza y el cuerpo.

  Imágenes de la cabeza
  A continuación, se indica la dosificación recomendada:
  - **Escanee inmediatamente después de la administración por vía intravenosa.**

	Infusión
OPTIRAY 300	50 mL a 150mL
OPTIRAY 320	50 mL a 150mL
OPTIRAY 350	50 mL a 150mL

Imágenes del cuerpo
OPTIRAY puede administrarse mediante inyección en bolo, por infusión rápida o por una combinación de ambas. A continuación, se indica la dosificación recomendada:
- **El intervalo de exploración variará en función de la indicación y del órgano a escanear.**

	Inyección en bolo	Infusión
OPTIRAY 300	25 mL a 75 mL	50 mL a 150mL
OPTIRAY 320	25 mL a 75 mL	50 mL a 150mL
OPTIRAY 350	25 mL a 75 mL	50 mL a 150mL

- ***Venografía***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. La dosis recomendada es de 50 mL a 100 mL por extremidad; con una dosis máxima acumulativa de 250 mL.

- ***Urografía intravenosa***
  Utilice OPTIRAY 300, OPTIRAY 320 y OPTIRAY 350. A continuación, se indica la dosificación recomendada:

	Dosis habitual	Urografía con altas dosis	Dosis Máxima
OPTIRAY 300	50 mL a 75 mL	1,6 mL/kg	150 mL
OPTIRAY 320	50 mL a 75 mL	1,5 mL/kg a 2 mL/kg	150 mL
OPTIRAY 350	50 mL a 75 mL	1,4 mL/kg	140 mL

Nuevas contraindicaciones

- **Hipertiroidismo sintomático**
- **Hipersensibilidad al yodo o a cualquiera de los componentes**

Nuevas precauciones y advertencias

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Riesgos asociados a la administración intratecal inadvertida
OPTIRAY está indicado únicamente para uso intravascular. La administración intratecal inadvertida puede causar la muerte, convulsiones, hemorragia cerebral, coma, parálisis, aracnoiditis, insuficiencia renal aguda, paro cardíaco, lesiones cerebrales, rabdomiólisis, hipertermia y edema cerebral

Reacciones de hipersensibilidad
Optiray puede causar reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales o mortales, como anafilaxia y choque anafiláctico. Las manifestaciones comprenden parada respiratoria, laringoespasmo, broncoespasmo, angioedema y choque. La mayoría de las reacciones graves aparecen poco después del inicio de la inyección (p. ej., en 1 a 3 minutos), pero pueden producirse reacciones retardadas. Existe un mayor riesgo en los pacientes con antecedentes de reacción previa a un medio de contraste, alergias conocidas (es decir, asma bronquial, alergias a medicamentos o a alimentos) y otros tipos de hipersensibilidad. La premedicación con antihistamínicos o corticoesteroides para evitar o reducir al mínimo las posibles reacciones alérgicas no previene las reacciones graves potencialmente mortales, pero puede reducir tanto su incidencia como su intensidad.

Obtenga los antecedentes de alergia e hipersensibilidad o las reacciones de hipersensibilidad previas a medios de contraste yodados. Tenga siempre disponible un equipo de reanimación de emergencia y personal capacitado y vigile a todos los pacientes por si presentan reacciones de hipersensibilidad.

Lesión renal aguda inducida por contraste
Se puede producir una lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal, después de la administración de Optiray. Los factores de riesgo son: insuficiencia renal preexistente, deshidratación, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatía avanzada, edad avanzada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, mieloma múltiple/enfermedades paraproteináceas, dosis repetidas o dosis altas de un medio de contraste yodado.

Utilice la dosis mínima necesaria de Optiray en los pacientes con insuficiencia renal. Hidrate adecuadamente a los pacientes antes y después de la administración de Optiray. No utilice laxantes, diuréticos ni deshidratación preparatoria antes de la administración de Optiray.

Reacciones adversas cardiovasculares
Optiray aumenta la carga osmótica circulatoria y puede inducir alteraciones hemodinámicas agudas o retardadas en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción renal grave, enfermedad renal y hepática combinadas, enfermedad renal y cardíaca combinadas, en especial cuando se administran dosis repetidas o dosis altas.

Se han producido reacciones cardiovasculares potencialmente mortales o mortales con el uso de Optiray, como paro cardíaco, colapso hipotensivo y choque. La mayoría de las

muertes se producen en los 10 minutos siguientes a la inyección; la enfermedad cardiovascular es el principal factor subyacente. Durante la arteriografía coronaria y la ventriculografía pueden producirse descompensación cardíaca, arritmias graves e isquemia miocárdica o infarto de miocardio.
Según los informes publicados, las muertes debidas a la administración de medios de contraste yodados oscilan entre 6,6 por 1 millón (0,00066 %) y 1 por cada 10 000 pacientes (0,01 %). Utilice la dosis mínima necesaria de Optiray en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y tenga siempre disponible un equipo de reanimación de emergencia y personal capacitado. Vigile a todos los pacientes para detectar reacciones cardiovasculares graves.

Casos de tromboembolia
Angiocardiografía
Durante los procedimientos angiográficos con Optiray pueden producirse episodios tromboembólicos graves o mortales y causar infarto de miocardio e ictus. Durante estos procedimientos se produce un aumento de la trombosis y la activación del sistema del complemento. Los factores de riesgo de episodios tromboembólicos son: duración del procedimiento, material del catéter y de la jeringa, estado de la enfermedad subyacente y medicamentos concomitantes.

Para reducir al mínimo los episodios tromboembólicos, utilice una técnica angiográfica meticulosa. Evite que la sangre permanezca en contacto con jeringas que contengan Optiray, lo cual aumenta el riesgo de formación de coágulos. Evite la angiocardiografía en los pacientes con homocistinuria debido al riesgo de inducir trombosis y embolia.

Extravasación y reacciones en el punto de inyección
Puede producirse extravasación con la administración de Optiray, especialmente en pacientes con enfermedad arterial o venosa grave, y puede acompañarse de dolor, hemorragia y necrosis. Compruebe la colocación intravascular de los catéteres antes de la inyección. Vigile a los pacientes para detectar extravasación y adviértales que soliciten asistencia médica si presentan un empeoramiento de los síntomas.

Crisis tiroidea en pacientes con hipertiroidismo
OPTIRAY está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo sintomático. Se ha producido crisis tiroidea tras el uso intravascular de medios radiopacos yodados en pacientes con hipertiroidismo o con un nódulo tiroideo autónomo. Evalúe el riesgo en dichos pacientes antes de utilizar OPTIRAY.

Disfunción tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad
La disfunción tiroidea caracterizada por el hipotiroidismo o la supresión tiroidea transitoria han sido notificadas tras exposiciones únicas y múltiples a medios de contraste yodados en pacientes de 0 a 3 años de edad expuestos a medios de contraste yodados.
La edad más joven, el peso muy bajo al nacer, la prematuridad, las afecciones médicas subyacentes que afectan la función tiroidea, el ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos y las afecciones cardíacas congénitas se asocian con un mayor

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

riesgo de hipotiroidismo después de la exposición a ICM. Los pacientes pediátricos con afecciones cardíacas congénitas pueden correr el mayor riesgo dado que a menudo requieren altas dosis de contraste durante los procedimientos cardíacos invasivos.

Una tiroides hipoactiva durante los primeros años de vida puede ser perjudicial para el desarrollo cognitivo y neurológico y puede requerir una terapia de reemplazo de hormonas tiroideas. Después de la exposición a ICM, individualice el control de la función tiroidea en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en recién nacidos a término y prematuros.

Crisis hipertensiva en pacientes con feocromocitoma
Se ha producido una crisis hipertensiva tras el uso de medios de contraste radiopacos yodados en pacientes con feocromocitoma. Controle atentamente a los pacientes cuando se administre OPTIRAY si se sospecha feocromocitoma o paraganglioma secretor de catecolaminas. Inyecte la cantidad mínima necesaria de OPTIRAY y tenga a su disposición medidas para el tratamiento de la crisis hipertensiva.

Crisis de células falciformes en pacientes con anemia falciforme
Los medios de contraste yodados pueden causar la drepanocitosis en individuos homocigotos debido a la anemia falciforme. Hidrate a los pacientes antes y después de la administración de OPTIRAY, utilice OPTIRAY sólo si no se puede obtener la imagen deseada con modalidades de imagen alternativas, e inyecte la cantidad mínima necesaria.

Reacciones adversas cutáneas graves
Pueden aparecer reacciones adversas cutáneas graves (RACG) entre una hora y varias semanas después de la administración intravascular del medio de contraste. Estas reacciones consisten en síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). La intensidad de la reacción puede aumentar y el tiempo hasta su aparición puede disminuir con la administración repetida de un medio de contraste; los medicamentos profilácticos no siempre previenen o mitigan las reacciones adversas cutáneas graves. Evite administrar Optiray a pacientes con antecedentes de una reacción adversa cutánea grave a Optiray.

Uso en poblaciones específicas

<u>Embarazo</u>
Resumen de los riesgos
Los datos posteriores a la comercialización con el uso de Optiray en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si existe un riesgo de resultados adversos para el desarrollo asociados al medicamento. El ioversol atraviesa la placenta y llega a los tejidos fetales en pequeñas cantidades. En estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos para el desarrollo después de administraciones intravenosas diarias de ioversol a ratas gestantes (desde el día de gestación 7 al 17) y conejas gestantes

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

(día de gestación 6 al 18) en dosis que fueron 0,35 y 0,71 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en personas.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos importantes, abortos u otros desenlaces adversos. En la población general estadounidense, el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

Datos en personas
Los informes de la literatura médica muestran que el ioversol atraviesa la placenta y se visualiza en el tubo digestivo de los bebés expuestos después del nacimiento.

Datos en animales
Se realizaron estudios de toxicidad durante el desarrollo con ioversol administrado por vía intravenosa a ratas y conejas en dosis de 0, 0,2, 0,8 y 3,2 g de yodo/kg/día entre los días 7 y 17 de gestación y 6 y 18 de gestación, respectivamente. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal en ninguna de las especies con la dosis máxima probada (3,2 g de yodo/kg/día). Se observó toxicidad materna en conejos con 0,8 y 3,2 g de yodo/kg/día.

Lactancia
Resumen de los riesgos
No se dispone de información sobre la presencia de ioversol en la lecha humana o animal, los efectos del fármaco en el lactante alimentado al pecho ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Sin embargo, los medios de contraste yodados se excretan inalterados en la leche humana en cantidades muy bajas, con escasa absorción en el tubo digestivo del lactante alimentado al pecho. Los beneficios de la lactancia en cuanto al desarrollo y la salud del lactante se deben considerar junto con la necesidad clínica de Optiray por parte de la madre, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante a causa de Optiray o de la afección materna subyacente.

Consideraciones clínicas
No es necesario interrumpir la lactancia después de la exposición a medios de contraste yodados porque la exposición potencial del lactante al yodo es pequeña. Sin embargo, las mujeres lactantes pueden plantearse interrumpir la lactancia y extraer y desechar la leche materna durante 8 horas (aproximadamente 5 semividas de eliminación) después de la administración de Optiray con el fin de minimizar la exposición al fármaco del lactante alimentado al pecho.

Uso pediátrico
El uso de OPTIRAY 350 y OPTIRAY 320 en angiocardiografías es seguro y eficaz en pacientes pediátricos; al igual que OPTIRAY 320 en tomografías computadas de cabeza y cuerpo, y urografías excretoras intravenosas. El uso de OPTIRAY 350 y OPTIRAY 320 en

estos grupos de edad se basa en ensayos clínicos controlados en los que participaron 159 pacientes para angiocardiografía pediátrica; tomografía computada de cabeza y cuerpo, y urografía excretora intravenosa. En general, los tipos de reacciones adversas notificados son similares a las de los adultos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OPTIRAY 300 en pacientes pediátricos.

Los pacientes pediátricos con mayor riesgo de experimentar reacciones adversas a OPTIRAY son los pacientes con: asma, sensibilidad a medicamentos y/o alérgenos, insuficiencia cardíaca congestiva, creatinina sérica superior a 1,5 mg/dL, o edad inferior a 12 meses.

Las pruebas de función tiroidea que indican disfunción tiroidea, caracterizadas por hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria, han sido reportadas infrecuentemente tras la administración de medios de contraste yodados en pacientes pediátricos, incluidos los nacidos a término y prematuros; algunos pacientes recibieron tratamiento para el hipotiroidismo. Después de la exposición a medios de contraste yodados, se debe individualizar la monitorización de la función tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en recién nacidos a término y prematuros.

<u>Uso geriátrico</u>
El ioversol se excreta casi por completo como fármaco original por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a Optiray puede ser mayor en los pacientes con disfunción renal. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de presentar una función renal disminuida, la selección de la dosis debe hacerse con precaución, empezando normalmente por el extremo inferior del intervalo de dosis, que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

<u>Insuficiencia renal</u>
Ioversol se excreta casi completamente como fármaco original por el riñón y se espera que la insuficiencia renal reduzca la tasa de eliminación. El Ioversol puede eliminarse mediante la diálisis.

SOBREDOSIS

Los efectos adversos de la sobredosis son potencialmente mortales y afectan principalmente al sistema pulmonar y cardiovascular. El tratamiento de la sobredosis se dirige al apoyo de todas las funciones vitales y a la instauración inmediata de tratamiento sintomático.

El ioversol no se une a las proteínas plasmáticas ni séricas y, por tanto, es dializable.

Nuevas reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- **Riesgos asociados a la administración intratecal inadvertida**
- **Reacciones de hipersensibilidad**
- **Lesión renal aguda inducida por contraste**
- **Reacciones adversas cardiovasculares**
- **Casos de tromboembolia**
- **Disfunción tiroidea en pacientes pediátricos de 0 a 3 años de edad**
- **Reacciones adversas cutáneas graves**

Experiencia en ensayos clínicos

Pacientes adultos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La siguiente lista muestra las reacciones adversas basadas en ensayos clínicos con OPTIRAY (ioversol) en 4.187 pacientes. Las reacciones adversas se enumeran por sistema orgánico según su importancia clínica. Primero se enumeran las reacciones más graves de un sistema, independientemente de su incidencia. La reacción más frecuente son las náuseas, con una tasa del 1%.

Trastornos cardíacos

Parada cardíaca, infarto de miocardio, arritmia, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo auriculoventricular, ritmo nodal, bradicardia, angina de pecho, palpitaciones

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo, acúfenos

Trastornos oculares

Visión borrosa, edema periorbitario, conjuntivitis

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, disfagia, sequedad de boca

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Dolor torácico, dolor, dolor en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, extravasación, fiebre, hinchazón, astenia, malestar general, cansancio, escalofríos.

Infecciones e infestaciones

Rinitis

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Lesión cardíaca, pseudoaneurisma vascular

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Pruebas complementarias
Depresión del segmento ST en el electrocardiograma, disminución de la presión arterial

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Acidosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Debilidad muscular, espasmos musculares, dolor de espalda

Trastornos del sistema nervioso
Infarto cerebral, afasia, temblor, mareo, presíncope, cefalea, parestesias, disgeusia

Trastornos psiquiátricos
Alucinaciones, alucinaciones visuales, desorientación, ansiedad

Trastornos renales y urinarios
Retención urinaria, dolor renal, poliuria

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Edema laríngeo, hipoxia, edema pulmonar, disnea, hiperventilación, tos, estornudos, congestión nasal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria, exantema, prurito, hinchazón de la cara, hiperhidrosis, eritema.

Trastornos vasculares
Hipertensión, hipotensión, espasmo arterial, vasoespasmo, vasodilatación, rubefacción.

Pacientes pediátricos
En estudios clínicos en los que participaron 311 pacientes para angiocardiografía pediátrica, tomografía computada con contraste de la cabeza y el cuerpo, y urografía excretora intravenosa; el 6% de los pacientes notificaron una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las náuseas y la fiebre. Las reacciones adversas notificadas fueron similares en calidad y frecuencia a los acontecimientos adversos notificados por los adultos.

Experiencia posterior a la comercialización
Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de OPTIRAY. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos: **espasmo de las arterias coronarias, cianosis, arritmia (fibrilación ventricular, taquicardia, extrasístole), anomalías en el ECG.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Trastornos endocrinos: **se han notificado con poca frecuencia pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria tras la administración de medios de contraste yodados a pacientes adultos y pediátricos, incluidos lactantes; algunos pacientes fueron tratados por hipotiroidismo.**
Trastornos oculares: **ceguera temporal, conjuntivitis (irritación ocular, hiperemia ocular, lagrimeo).**

Trastornos gastrointestinales: **edema lingual, hipersecreción salival.**

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: **reacciones en el lugar de inyección, como dolor, hemorragia y necrosis, especialmente después de la extravasación, edema facial, sensación de calor.**

Trastornos del sistema inmunológico**: reacciones de hipersensibilidad, incluido choque anafiláctico mortal.**

Trastornos del sistema nervioso**: convulsiones, pérdida del conocimiento, somnolencia, hipoestesia, discinesia, amnesia.**

Trastornos respiratorios: **Parada respiratoria, asma, broncoespasmo, espasmo laríngeo y obstrucción, irritación de garganta, disfonía.**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Las reacciones varían entre leves (p. ej., exantema, eritema, prurito, urticaria y cambio de color de la piel) e intensas: [p. ej., síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET)], pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).**

Trastornos vasculares**: flebitis, trombosis.**

Nuevas interacciones

<u>Interacciones farmacológicas</u>

- ***Metformina.***
  En pacientes con insuficiencia renal, la metformina puede causar acidosis láctica. Parece que los medios de contraste yodados aumentan el riesgo de acidosis láctica inducida por la metformina, posiblemente como consecuencia del empeoramiento de la función renal. Interrumpa la metformina en el momento o antes de la administración de Optiray en pacientes con una FGe de entre 30 y 60 ml/min/1,73 m2; en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se vaya a administrar medios de contraste yodados intraarteriales. Repita la evaluación de la FGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reanude el tratamiento solo cuando la función renal se haya estabilizado.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- ***Yodo radiactivo***
  La administración de medios de contraste yodados puede interferir con la captación tiroidea de yodo radiactivo (I-131) y disminuir la eficacia terapéutica en los pacientes con carcinoma de tiroides. La disminución de la eficacia dura entre 6 y 8 semanas.
- ***Medios de contraste colecistográficos orales***
  Se ha notificado toxicidad renal en pacientes con insuficiencia hepática que recibieron medios de contraste colecistográficos orales y, a continuación, medios de contraste intravasculares. La administración de Optiray debe posponerse en pacientes que hayan recibido recientemente un medio de contraste colecistográfico.

Interacciones entre medicamentos y pruebas de laboratorio

- ***Determinaciones del yodo unido a proteínas y del yodo radiactivo***
  Los resultados de los estudios de captación de yodo unido a proteínas y de yodo radiactivo, que dependen de la estimación del yodo, no reflejarán con exactitud la función tiroidea hasta 16 días después de la administración del medio de contraste yodado. Sin embargo, las pruebas de función tiroidea que no dependen de las estimaciones del yodo, p. ej., captación de resina T3 y análisis de tiroxina total o libre (T4), no resultan afectadas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir COL-SPE-LBL-09 Versión 4.0 allegada mediante Radicado 20241116838.

3.4.1.10 PENTHROX®

Expediente : 20197073
Radicado : 20241117220
Fecha : 14/05/2024
Interesado : MEDICAL DEVELOPMENTS INTERNATIONAL LIMITED.

Composición: Cada mL de solución para inhalación contiene METOXIFLURANO 999 mg

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:

Para uso hospitalario en:
- Dolor debido a traumatismo
- Alivio de urgencia del dolor debido a traumatismo y del dolor asociado en pacientes conscientes.
- Dolor debido a procedimiento quirúrgico
- Alivio del dolor en pacientes conscientes que requieren analgesia debido a un procedimiento quirúrgico.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2 del 22/01/2024 allegado mediante radicado 20241117220
- IPP Versión 2 del 22/01/2024 allegada mediante radicado 20241117220

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241117220 se solicita modificaciones en los textos de los ítems de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de inserto Versión 2 del 22/01/2024 e información para prescribir Versión 2 del 22/01/2024 allegados mediante Radicado 20241117220.

La Sala encuentra que el texto propuesto en las indicaciones retira el uso en el contexto hospitalario, lo cual es inadecuado tratándose de un agente anestésico que requiere seguimiento especializado con la infraestructura necesaria, por lo tanto, la Sala no recomienda modificar el texto de loa indicación aprobada. En lo atinente a los cambios en los textos de contraindicaciones, precauciones y advertencias y reacciones adversas, la Sala no encuentra objeción y por tanto recomienda aprobarlos. Por consiguiente, la información farmacológica del producto de la referencia queda así:

Indicaciones:

Para uso hospitalario en:
- **Dolor debido a traumatismo**
- **Alivio de urgencia del dolor debido a traumatismo y del dolor asociado en pacientes conscientes.**
- **Dolor debido a procedimiento quirúrgico**
- **Alivio del dolor en pacientes conscientes que requieren analgesia debido a un procedimiento quirúrgico.**

Dosificación

Dosis y vía de administración
La vía de administración de PENTHROX® es únicamente oral por inhalación mediante el uso del dispositivo incluido.

Dosificación y Grupo etario:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Dosis: Un frasco de 3 mL de PENTHROX® hasta lograr la analgesia, normalmente esta ocurre de entre 6 a 10 inhalaciones. Se puede continuar con la inhalación de PENTHROX® de manera intermitente de acuerdo con las instrucciones del médico.

Si se requiere un segundo frasco, se deberá utilizar con otro inhalador. La dosis de PENTHROX® no debe exceder los 6 mL en una sola administración. Se debe realizar en un área bien ventilada para reducir la exposición ambiental al vapor metoxiflurano. Para maximizar la seguridad, se debe utilizar la dosis más baja efectiva de PENTHROX® para proporcionar analgesia, particularmente en niños mayores de 12 años, adultos mayores y personas con sobrepeso. La dosis total de una semana no debe exceder los 5 frascos (15 mL). La administración por días consecutivos no es recomendada.

La dosis acumulativa para pacientes que requieran PENTHROX® para procedimientos dolorosos (tal como cambio de apósitos) se debe monitorear cuidadosamente para asegurar que no se excede la dosis recomendada de metoxiflurano.

Metoxiflurano puede causar insuficiencia renal si se excede la dosis recomendada. La insuficiencia renal asociada con metoxiflurano generalmente es irreversible.

El uso de la cámara de carbón activado es optativo y dependerá de las condiciones de administración, ya que permite reducir la exposición del personal de salud a los vapores exhalados por el paciente y con ello evitar la exposición innecesaria con el metoxiflurano.

Pacientes mayores de 65 años:
Se ha evaluado el uso de PENTHROX® en este grupo de edad. PENTHROX® puede ser utilizado en ancianos; sin embargo, deberá vigilarse la presión arterial, particularmente en pacientes que cursen con hipotensión o bradicardia debido a la posible reducción de la presión sanguínea.

Nuevas contraindicaciones

- **Uso como agente anestésico.**
- **Hipersensibilidad a metoxiflurano, o a cualquier anestésico fluorado o a cualquiera de los otros ingredientes.**
- **Predisposición genética conocida a la hipertermia maligna.**
- **Insuficiencia renal clínicamente significativa.**
- **Inestabilidad cardiovascular clínicamente evidente.**
- **Alteraciones del nivel de consciencia.**
- **Depresión respiratoria clínicamente evidente.**
- **Antecedentes de reacciones adversas graves, ya sea en el propio paciente o en sus familiares, tras la administración de anestésicos inhalados.**
- **Pacientes con antecedentes de signos de daño hepático tras el uso previo de metoxiflurano o de anestesia con hidrocarburos halogenados.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Nuevas precauciones o advertencia

Nefropatía

El metoxiflurano en dosis elevadas causa nefrotoxicidad trascendente. La nefrotoxicidad también está relacionada con la velocidad metabólica. Los factores que aumentan la velocidad metabólica, como los fármacos que inducen enzimas hepáticas, pueden aumentar el riesgo de toxicidad del metoxiflurano. Esto también ocurre con los subgrupos de personas que tienen variaciones genéticas que las convierten en metabolizadores rápidos.

Se cree que la nefrotoxicidad está asociada con iones de fluoruro inorgánico, un producto de la degradación metabólica. El metoxiflurano altera la capacidad funcional del riñón de una manera relacionada con la dosis. Se debe administrar la dosis efectiva más baja de metoxiflurano, especialmente en ancianos o pacientes que tengan otros factores conocidos de riesgo de nefropatía.

Un estudio observacional en 1236 pacientes con dolor por traumatismo tratados con metoxiflurano halló que los eventos renales fueron menos frecuentes que en 1101 pacientes tratados con otros analgésicos por dolor asociado con traumatismo (0.7 % contra 2.6 % $p < 0.001$).

Hepatopatía

El metoxiflurano se metaboliza en el hígado, por lo que el aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática puede causar toxicidad. Se recomienda no administrar metoxiflurano a pacientes que hayan mostrado signos de daño hepático, especialmente después de una anestesia previa con metoxiflurano o halotano.

PENTHROX® debe utilizarse con precaución en pacientes con afecciones hepáticas preexistentes o que tengan riesgo de presentar disfunción hepática (como inductores enzimáticos).

Un estudio observacional en pacientes con traumatismo no encontró una diferencia significativa en la incidencia de eventos hepáticos entre 1236 pacientes tratados con metoxiflurano y 1101 pacientes tratados con otros analgésicos por dolor asociado con traumatismo (1.6 % contra 2.1 %, $p = 0.442$).

Depresión del sistema cardiovascular/uso en ancianos

Los posibles efectos sobre la tensión arterial y la frecuencia cardíaca son efectos de clase conocidos del metoxiflurano en dosis elevadas que se utiliza en anestesia y de otros anestésicos. Al parecer estos efectos no son trascendentes cuando se administran dosis analgésicas. No hay ningún patrón particular asociado a la tensión arterial sistólica de los pacientes después de la administración de metoxiflurano como analgésico en todos los

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

grupos de edad. Sin embargo, dado que el riesgo puede aumentar potencialmente en personas de edad avanzada que tengan hipotensión y bradicardia, se debe tener precaución en los ancianos debido a la posible reducción de la tensión arterial.

Depresión respiratoria

También se ha reportado depresión respiratoria a partir de dosis analgésicas de metoxiflurano. La respiración debe ser monitoreada a causa del riesgo de depresión respiratoria e hipoxia.

Efectos en el sistema nervioso central

Hay efectos farmacodinámicos secundarios, en particular posibles efectos en el SNC, como sedación, euforia, amnesia, como reducción en la capacidad de concentración, alteración de la coordinación sensitivomotora y modificación del estado de ánimo, que también son efectos de clase conocidos. La autoadministración de metoxiflurano en dosis analgésicas estará limitada por la aparición de efectos en el SNC, como la sedación.

Si bien la posibilidad de que se presenten efectos en el SNC puede considerarse un factor de riesgo de que el medicamento se consuma de forma inadecuada, las denuncias sobre esto último en el uso posterior a la comercialización son muy infrecuentes.

Exposición en el trabajo

Los profesionales sanitarios que están expuestos regularmente a pacientes que usan inhaladores PENTHROX®, deben estar al tanto de cualquier directriz pertinente de higiene y seguridad en el trabajo relativa al uso de agentes inhalatorios. Para reducir la exposición al metoxiflurano en el trabajo, el inhalador PENTHROX® debe utilizarse con la cámara de carbón activado (CA). Se les debe indicar a los pacientes que exhalen dentro del Inhalador PENTHROX® de forma que el vapor inhalado pase a través de la Cámara de CA que adsorbe el metoxiflurano exhalado. Usar el inhalador PENTHROX® sin la cámara de CA en múltiples ocasiones crea un riesgo adicional. Se ha reportado un aumento de las enzimas hepáticas, de la concentración sanguínea de nitrógeno ureico y de la concentración sérica de ácido úrico en el personal de maternidad expuesto en las salas de parto cuando en el pasado se utilizaba metoxiflurano en pacientes obstétricas en el momento del parto. Se han reportado reacciones no graves y transitorias como mareos, dolor de cabeza, náuseas o malestar general, e informes de reacciones de hipersensibilidad al metoxiflurano o a otros ingredientes en profesionales sanitarios expuestos a PENTHROX®.

El límite máximo de exposición (LME) derivado para metoxiflurano es de 15 ppm expresado como un tiempo promedio ponderado de 8 horas (8-hr TPP). El umbral de detección de olor para metoxiflurano está en un rango de 0.13 y 0.19 ppm, el cual está por debajo del LME. Se midieron los niveles de exposición del personal médico involucrado en la supervisión de uso de PENTHROX en cuartos de triaje de emergencia en hospitales durante un turno

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

de 8 horas. Las mediciones mostraron niveles (0.017 ppm, rango 0.008 a 0.736 ppm) significativamente menores que el LME de 15 ppm.

Uso repetido y frecuente

Solo para el dolor debido a procedimiento quirúrgico

Los pacientes candidatos a recibir PENTHROX® en repetidas ocasiones (por ejemplo, pacientes que requieren de lavado de heridas, debridación de tejidos y cambio de apósitos en su cama), deben ser supervisados con cuidado a fin de garantizar que no se exceda la dosis semanal.

Hidroxitolueno butilado

PENTHROX® contiene hidroxitolueno butilado (E321). El hidroxitolueno butilado puede provocar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y las membranas mucosas.

Sobredosis

En el evento de una sobredosis, pueden suceder efectos anestésicos con signos de somnolencia excesiva (incluyendo pérdida de la conciencia), reducción de presión sanguínea, depresión respiratoria, palidez, y relajación muscular. Después de la interrupción de PENTHROX®, dichos efectos de sobredosis usualmente se resuelven rápidamente, generalmente sin necesidad de otras intervenciones, sin embargo, se deben implementar medidas cardiorrespiratorias de soporte si fuera necesario. Las dosis elevadas de metoxiflurano causan nefrotoxicidad relacionada con la dosis. Se ha presentado insuficiencia renal de alto gasto varias horas o días después de la administración repetida de dosis analgésicas o anestésicas elevadas de metoxiflurano.

Interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
Las enzimas CYP 450, en particular la CYP 2E1, la CYP 2B6 y, en cierta medida, la CYP 2A6, median en el metabolismo del metoxiflurano. Es posible que los inductores enzimáticos (como el alcohol o la isoniazida en relación con la CYP 2E1, y el fenobarbital o la rifampicina en relación con la CYP 2A6 y la CYP 2B6) que aumentan la velocidad del metabolismo del metoxiflurano puedan incrementar la toxicidad potencial de este; por consiguiente, su administración concomitante con metoxiflurano debe evitarse.

El uso concomitante de PENTHROX® con depresores del SNC, por ejemplo, con opioides, puede producir efectos depresores aditivos. Si se administran opioides de forma concomitante con PENTHROX®, se debe vigilar de cerca al paciente, como suele hacerse en la práctica clínica cuando se trata de opioides.

Debe evitarse el uso concomitante de metoxiflurano con medicamentos (por ejemplo, antibióticos) que se sabe que tienen un efecto nefrotóxico, ya que puede haber un efecto aditivo sobre la nefrotoxicidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Fertilidad</u>
No se dispone de datos clínicos sobre los efectos del metoxiflurano en la fertilidad. Los datos limitados de los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la morfología del esperma.

<u>Embarazo</u>
Los datos disponibles de los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. Cuando se ha utilizado metoxiflurano para proporcionar analgesia obstétrica en mujeres embarazadas, ha habido un solo informe de hipoventilación neonatal asociada con una alta concentración de metoxiflurano en el feto. Sin embargo, cuando se administraron concentraciones bajas, o la duración de las concentraciones más altas fue breve, según la posología recomendada, se encontró que el metoxiflurano tenía poco efecto en el feto. No se informó de que haya habido complicaciones fetales como resultado de la analgesia con metoxiflurano en la madre en ninguno de los estudios realizados en la analgesia obstétrica.

Un estudio retrospectivo examinó la prevalencia de la exposición en el útero y los resultados perinatales asociados con la exposición a metoxiflurano durante el transporte en ambulancia a lo largo de un periodo de 17 años. Se realizó utilizando datos vinculados de ambulancias, departamentos de emergencia, hospitales, anomalías congénitas y de mortalidad. La exposición a metoxiflurano durante el primer trimestre (n = 270) no se asoció con un aumento en el riesgo de anomalías congénitas en comparación al fentanilo (n = 75) o sin analgésicos (n = 1,620). La exposición a metoxiflurano durante el segundo trimestre (n = 321) y el tercer trimestre (n = 403) no se asoció con un aumento en el riesgo de nacimiento pretérmino, bajo peso al nacer o mortalidad perinatal en comparación con el fentanilo (n = 77 en el segundo trimestre, n = 33 en el tercer trimestre) y sin analgésico (n = 2,566 en el segundo trimestre, n = 4,687 en el tercer trimestre). La administración de metoxiflurano en el día del parto (n = 657) tampoco se asoció con un aumento en el riesgo del nacimiento o complicaciones durante el parto en comparación con el fentanilo (n = 22) y sin analgésico (n = 2,667).
Como se debe hacer con todos los medicamentos, hay que tener cuidado cuando se administre metoxiflurano durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

Uso en embarazo:
Todos los anestésicos generales pueden cruzar la barrera placentaria por lo que tienen el potencial de producir depresión del sistema nervioso central y provocar depresión respiratoria en el recién nacido.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Metoxiflurano no afecta a los espermatozoides en ratones. En estudios en ratones y ratas, el metoxiflurano atravesó la placenta, pero se demostraron propiedades embriotóxicas o teratogénicas. Sin embargo, se observó un retraso en el desarrollo fetal (disminución del peso corporal del feto y disminución de la osificación) tras dosis repetidas durante 9 días Como PENTHROX® no está destinado para uso diario, el riesgo de retraso del desarrollo fetal se considera bajo. No obstante, debe ser proporcionado durante el embarazo únicamente si el beneficio se considera que clínicamente supera significativamente el riesgo.
En la práctica habitual, la dosis recomendada de metoxiflurano (ver dosis y vía de administración) parece tener poco efecto sobre el feto, sin embargo, en un feto comprometido, se debe establecer una cuidadosa vigilancia ante el riesgo potencial.

Para el caso de mujeres embarazadas que hayan recibido analgesia con PENTHROX® se debe tener precaución, en caso de utilizar anestesia obstétrica con otros fármacos, debido a las posibles interacciones con PENTHROX®.

Es aconsejable no administrar metoxiflurano a pacientes con toxemia del embarazo debido a la posibilidad de insuficiencia renal existente.

Los recién nacidos de madres que utilizaron analgesia con metoxiflurano para el padecimiento tuvieron un pequeño aumento del nivel de ácido úrico en suero que no requirió intervención posterior.

Lactancia
No se dispone de información suficiente sobre la eliminación de metoxiflurano en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra metoxiflurano a una madre lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El metoxiflurano puede tener una pequeña incidencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse mareos y somnolencia tras la administración de metoxiflurano. Una inhalación de metoxiflurano durante 15 minutos en voluntarios sanos indujo un deterioro agudo, pero de corta duración del desempeño psicomotor y cognitivo, que vuelve a la normalidad dentro de los 30 minutos posteriores al cese de la inhalación.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si se sienten somnolientos o mareados.
5mm clear zone (Minimum)

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de episodios adversos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Las reacciones no graves observadas con mayor frecuencia en relación con PENTHROX® son reacciones que se asocian con el SNC, como mareos y somnolencia, y por lo general se revierten con facilidad. La nefrotoxicidad grave relacionada con la dosis solo se ha asociado con el metoxiflurano cuando este se utiliza en dosis grandes durante períodos prolongados durante la anestesia general. Por lo tanto, el metoxiflurano ya no se utiliza para la anestesia. Véase la parte relativa a la nefropatía en la sección 4.4. Por consiguiente, no se debe exceder la dosis máxima recomendada de PENTHROX®.

Raramente, puede suceder daño hepático (menos de 1 caso por 1,000 pacientes) y con poca frecuencia puede suceder un aumento de las enzimas hepáticas (menos de 1 caso por 100 pacientes) con el uso analgésico de metoxiflurano.

<u>Lista tabulada de reacciones adversas</u>

En la tabla que figura a continuación, se enumeran las reacciones adversas relacionadas con PENTHROX® que se han observado en los ensayos clínicos y los acontecimientos ocurridos con posterioridad, informados por fuentes después de la comercialización. Las reacciones y acontecimientos se clasifican según su frecuencia: frecuentes, de ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes, de ≥1/1000 a <1/100; infrecuentes, de ≥1/10 000 a <1/1000; y de frecuencia no conocida (esta no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuente de ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes de ≥1/1000 a <1/100	Infrecuentes de ≥1/10.000 a <1/1000	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune				– Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de nutrición			– Aumento del apetito	
Trastornos psiquiátricos		– Alteración de la atención – Ánimo eufórico	– Ansiedad – Depresión – Inadecuación afectiva – Verborrea	– Inestabilidad afectiva^ – Nerviosismo^ – Estado confusión^ – Disociación^ – Inquietud^

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos del sistema nervioso	– **Mareos** – **Somnolencia**	– **Amnesia** – **Disartria** – **Disgeusia** – **Cefalea** – **Parestesia**	– **Neuropatía Sensorial Periférica**	– **Alteración del estado de conciencia^** – **Nistagmo^**
Trastornos oculares		– **Deterioro de la visión**		
Trastornos vasculares		– **Hipotensión**	– **Sofocos** – **Hipotensión**	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		– **Tos**		– **Asfixia^** – **Hipoxia^** – **Depresión** – **Respiratoria**
Trastornos gastrointestinales		– **Boca seca** – **Nausea** – **Molestias bucales** – **Vómitos**	– **Prurito oral** – **Hipersecreción salival**	
Trastornos hepatobiliares			– **Lesión hepática^**	– **Insuficiencia hepática^** – **Hepatitis^** – **Ictericia^**
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			– **Hiperhidrosis.**	
Trastornos renales y urinarios				– **Insuficiencia renal^**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales	– **Sensación de embriaguez**	– **Fatiga** – **Sensación anormal** – **Sensación de relajación**	– **Escalofríos**	
Exploraciones complementarias		– **Aumento de los niveles de enzimas hepáticas^**		– **Aumento de la concentración sanguínea de ácido úrico^** – **Aumento la concentración sanguínea de urea^** – **Aumento de la concentración sanguínea de creatinina^**

^Otros acontecimientos relacionados con el uso de metoxiflurano en analgesia que se hallaron en la experiencia posterior a la comercialización y en la literatura científica.

<u>Denuncia de presuntas reacciones adversas</u>
Consúltese la documentación local sobre el producto

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.1.11 CLAVULIN® TABLETAS 1g

Expediente : 209244
Radicado : 20221144010
Fecha : 14/07/2022
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene amoxicilina trihidrato equivalente a amoxicilina 875 mg + clavulanato de potasio equivalente a acido clavulánico 125 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Indicaciones:

Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que se presentan comúnmente en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de b-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina para que así pueda abarcar un mayor número de microorganismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos.
Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad.

Las formulaciones orales de Clavulin, para un régimen de dosificación dos veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:

- Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ENT, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.
- Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.
- Infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.
- Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.
- Infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.
- Infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares.
- Otras infecciones, p.ej., aborto séptico, septicemia puerperal, sepsis intrabdominal

La sensibilidad a Clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS27/ IPI del 14/02/2022 allegado mediante radicado 20221144010
- IPP Versión GDS27/ IPI del 14/02/2022 allegado mediante radicado 20221144010

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221144010 se solicita modificaciones en los textos de los ítems de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de inserto Versión GDS27/ IPI del 14/02/2022 e información para prescribir Versión GDS27/ IPI del 14/02/2022.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que se presentan comúnmente en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de b-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina para que así pueda abarcar un mayor número de microorganismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos.

Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad.

Las formulaciones orales de Clavulin, para un régimen de dosificación dos veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:

***Infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ENT, por sus siglas en inglés*) p.ej., amigdalitis *recurrente*, sinusitis, otitis media.**

***Infecciones de las vías respiratorias inferiores*, p.ej., *exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAEPOC)*/exacerbación aguda de bronquitis crónica *(EABC)*, neumonía lobular y bronconeumonía.**

***Infecciones de las vías genitourinarias*, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.**

***Infecciones cutáneas y de los tejidos blandos*, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.**

***Infecciones de los huesos y articulaciones*, p.ej., osteomielitis.**

***Infecciones dentales*, p.ej., abscesos dentoalveolares.**

***Otras infecciones*, p.ej., aborto séptico, septicemia puerperal, sepsis intrabdominal**

La sensibilidad a Clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo. Los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad.

Nueva dosificación y grupo etario

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Forma farmacéutica: tabletas recubiertas

La dosis depende de la edad y la función renal del paciente, así como de la severidad de la infección.
Para minimizar la intolerancia gastrointestinal potencial, administrar el medicamento al inicio de una comida. La absorción de CLAVULIN se optimiza al tomarlo al inicio de una comida.

El tratamiento no se debe extender más de 14 días sin llevar a cabo una revisión.

La terapia se puede iniciar parenteralmente y continuarla con una preparación oral.

Las tabletas se deben tragar enteras sin masticar. Si es necesario, las tabletas se pueden partir a la mitad y tragarlas sin masticarlas.

CLAVULIN tabletas no se recomienda en niños de 12 años o menos.

<u>Adultos y niños mayores de 12 años.</u>

La dosis diaria recomendada usual es:

Infecciones leves a moderadas: una tableta de CLAVULIN 625 mg, cada 12 horas.

Infecciones severas: una tableta de CLAVULIN 1g, cada 12 horas

<u>Insuficiencia Renal</u>

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto. CLAVULIN tabletas de 1 g sólo se deben usar en pacientes con una velocidad de depuración de creatinina (CrCl) mayor a 30 mL/minuto.

CrCl 10-30mL/minuto	**Una tableta de CLAVULIN de 625 mg cada 12 horas**
CrCl <10 mL/minuto	**Una tableta de CLAVULIN de 625mg cada 24 horas**
Hemodiálisis	**Una tableta de CLAVULIN de 625mg cada 24 horas, más una tableta adicional durante la diálisis, dosis que se debe repetir al término de la diálisis (puesto que disminuyen las concentraciones séricas de amoxicilina y ácido clavulánico).**

<u>Insuficiencia Hepática</u>

Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

Nuevas precauciones y advertencias

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.
En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede resultar en un infarto de miocardio. Lo síntomas que se presentan de dichas reacciones pueden incluir dolor en el pecho que ocurre en asociación con una reacción alérgica a CLAVULIN. En caso de que ocurra una reacción alérgica, será necesario descontinuar la terapia con CLAVULIN e instituir una terapia alternativa apropiada.

Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias incluida la intubación.

Se debe evitar el uso de CLAVULIN si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe descontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben CLAVULIN, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta. CLAVULIN debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de CLAVULIN siguiendo las recomendaciones de la Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina.

Interacciones

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. El probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. Su uso concomitante con CLAVULIN puede ocasionar una demora y un aumento en los niveles sanguíneos de amoxicilina, mas no de ácido clavulánico.

El uso concomitante de alopurinol, durante el tratamiento con amoxicilina, puede aumentar la probabilidad de ocurrencia de reacciones alérgicas en la piel. No existen datos sobre el uso concomitante de CLAVULIN y alopurinol.

Al igual que otros antibióticos, CLAVULIN es capaz de afectar la microflora intestinal, produciendo una disminución en la reabsorción de estrógenos y reduciendo la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

En la literatura existen casos raros de incrementos en el índice internacional normalizado, en pacientes mantenidos bajo terapia con acenocumarol o warfarina, y que tienen un ciclo prescrito de amoxicilina. Si se requiere la coadministración, se debe vigilar cuidadosamente el tiempo de protrombina o el índice internacional normalizado al adicionar o retirar la administración de CLAVULIN.

Después del inicio de amoxicilina más ácido clavulánico oral, en pacientes recibiendo micofenolato de mofetil, se ha reportado una reducción de aproximadamente 50% en la concentración pre-dosis del metabolito activo ácido micofenólico. El cambio en el nivel pre-dosificación puede no representar exactamente los cambios en la exposición general al MPA.

Embarazo y Lactancia

Los estudios de reproducción realizados en animales (ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 10 veces superiores a la dosis humana), con CLAVULIN administrado vía oral y vía parenteral, no han mostrado efectos teratogénicos. En un estudio simple, realizado en

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

mujeres con ruptura prematura de la membrana fetal (pPROM, por sus siglas en inglés), se comunicó que el tratamiento profiláctico con CLAVULIN podía asociarse con un aumento en el riesgo de ocurrencia de enterocolitis necrosante en recién nacidos. Al igual que con todas las medicinas, debe evitarse su uso durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, a menos que el médico lo considere esencial.

CLAVULIN puede administrarse durante el periodo de lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización, asociado con la excreción de pequeñas cantidades en la leche materna, no se conocen riesgos perjudiciales para el lactante.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Máquinas

No se han observado efectos adversos sobre la capacidad de conducir u operar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas

Para determinar la frecuencia de ocurrencia de las reacciones adversas que van de muy comunes a raras, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todas las demás reacciones adversas (es decir, aquellas que ocurrieron en <1/10,000) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada, más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

Muy común	**≥1/10**
Común	**≥1/100 a <1/10**
No común	**≥1/1000 a <1/100**
Raro	**≥1/10,000 a <1/1000**
Muy raro	**<1/10,000.**

Infecciones e infestaciones

Común	**Candidiasis mucocutánea**

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros	**Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenias reversibles**
Muy raros	**Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina**

Trastornos del sistema inmunitario

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Muy raros	**Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.**

Trastornos del sistema nervioso

No comunes	**Mareos, cefalea**
Muy raros	**Hiperactividad reversible, meningitis aséptica, convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.**

Trastornos cardíacos

Muy raros	**Síndrome de Kounis**

Trastornos gastrointestinales

Adultos	
Muy común	**Diarrea**
Comunes	**Náuseas, vómito**

Niños	
Comunes	**Diarrea, náuseas, vómito**

Todas las poblaciones:
Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común	**Indigestión**
Muy raros	**Colitis asociada con la administración de antibióticos.**
	Lengua pilosa negra

Trastornos hepatobiliares

No comunes	**Se ha notado un aumento moderado en los niveles de AST o ALT (por sus siglas en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Muy raros	**Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.**

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes	**Exantema, prurito, urticaria**
Raro	**Eritema multiforme**
Muy raros	**Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).**

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros	**Nefritis intersticial, cristaluria**

Sobredosis

Puede haber indicios de síntomas gastrointestinales y trastornos en el balance hídrico y equilibrio hidroelectrolítico. Los síntomas gastrointestinales pueden tratarse sintomáticamente atendiendo el equilibrio hidroelectrolítico.

Se ha observado cristaluria asociada con la administración de amoxicilina. Este padecimiento en algunos casos ha provocado insuficiencia renal.

CLAVULIN puede eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS27/ IPI del 14/02/2022 y la información para prescribir Versión GDS27/ IPI del 14/02/2022 allegado mediante Radicado 20221144010.

3.4.1.12 XENETIX®

Expediente : 224249
Radicado : 20241117611
Fecha : 15/05/2024
Interesado : GUERBET COLOMBIA S.A.

Composición: Cada mL de solución contiene iobitridol 658 g equivalente a yodo 300 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.
Medio de contraste utilizado en:

- Urografía intravenosa.
- Tomografía computarizada.
- Angiografía digital por vía intravenosa.
- Arteriografía.
- Angiocardiografía.
- Colangiopancreotografía endoscópica retrograda.
- Artrografía
- Histerosalpingografia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión local COL-S-LBL_18 Versión 2.0 Referencia: SmPC Francia. Enero 2024 allegado mediante radicado 20241117611.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241117611 se solicita modificación de indicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de inserto Versión local COL-S-LBL_18 Versión 2.0 Referencia: SmPC Francia. Enero 2024 allegado mediante Radicado 20241117611 para iobitridol solución inyectable por 658 g equivalente a yodo 300 mg (Xenetix®), que tiene

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

aprobadas las indicaciones como agente diagnóstico "Medio de contraste utilizado en: urografía intravenosa, tomografía computarizada, angiografía digital por vía intravenosa, arteriografía, angiocardiografía, colangiopancreotografía endoscópica retrograda, artrografía e histerosalpingografia". La nueva indicación solicitada es "Administración intravenosa en adultos para mamografía espectral mejorada con contraste en la identificación de lesiones mamarias conocidas o sospechosas"; las modificaciones en precauciones y advertencia y reacciones adversas consisten en actualizar información relacionada con reacciones cutáneas adversas graves, disfunción tiroidea, embarazo y adicionar algunas reacciones adversas (hipotiroidismo neonatal transitorio, hipotiroidismo, vértigo, cianosis, bradicardia, *torsades des pointes*, arterioespasmo coronario, hipertensión arterial, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

Como soporte presenta 8 publicaciones de estudios en los que se evaluó el rendimiento diagnóstico de la mamografía digital mejorada con contraste de doble energía (CEDM) o la mamografía espectral con contraste (CESM) en las que se utilizó iobitridol en comparación o como complemento de otras técnicas imagenológicas como mamografía con o sin ecografía o resonancia magnética nuclear (RMN) en mujeres con sospecha o diagnóstico de cáncer de mama, los resultados de dichas publicaciones permiten concluir que la mamografía espectral mejorada con contraste tiene un desempeño similar a otras técnicas imagenológicas, en algunos casos las puede remplazar y en otros complementar.

La Sala encuentra que recientemente se describe el cuadro de encefalopatía con el uso de iobitridol y se incluye en precauciones y advertencias, tanto en la información farmacológica como en inserto e información para prescribir.

Con base en lo anterior la Sala recomienda aprobar la ampliación de indicaciones y demás modificaciones solicitadas así:

Nuevas indicaciones

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.
Medio de contraste destinado a los siguientes usos:

- **Urografía intravenosa**
- **Tomografía computarizada**
- **Angiografía digital por vía intravenosa**
- **Arteriografía**
- **Angiocardiografía**
- **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica**
- **Arteriografía**
- **Histerosalpingografía**
- **Administración intravenosa en adultos para mamografía espectral mejorada con contraste en la identificación de lesiones mamarias conocidas o sospechosas.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Dosificación y grupo etario

Posología media recomendada para las vías intravasculares:

Indicaciones	Dosis media mL/kg	Volumen total (mín-máx) mL
Urografía en inyección: – **intravenosa rápida** – **intravenosa lenta**	**1,2** **1,6**	**50 – 100** **100**
Tomografía computarizada – **craneal** – **cuerpo entero**	**1,4** **1,9**	**20-100** **20-150**
Angiografía digital por vía intravenosa.	**1,7**	**40-270**
Arteriografía – **cerebral** – **extremidades inferiores**	**1,8** **2,8**	**42-210** **85-300**
Angiocardiografía	**1,1**	**70-125**

Posología media recomendada para las vías intrauterinas e intraarticular:

Indicaciones	Volumen medio mL	Observaciones
Artografía	**50 a 20**	**El volumen se adaptará a la articulación**
Histerosalpingografía	**50 a 20**	**Se adaptará en función del volumen uterino**

Forma de administración

Xenetix® se utiliza por vía intravascular, intrauterina e intraarticular; en monodosis para las presentaciones de 50, 60, 75,100 y multidosis para la presentación de 500 ml

Nuevas precauciones y advertencias
<u>Advertencias y precauciones especiales de empleo:</u>

- **Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis.**
- **El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales:**

a) **La administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos.**
b) **La administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, solo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces. sin embargo, en caso de alteraciones de la mucosa, la absorción aumenta y puede ser total y rápida en caso de perforación, con paso a la cavidad peritoneal; en tal caso, el medicamento se elimina por vía urinaria. por tanto, la eventual aparición de efectos sistémicos dependientes de la dosis está en función del estado de la mucosa digestiva.**
c) **El mecanismo inmunoalérgico no depende de la dosis y puede observarse siempre, cualquiera que sea la vía de administración.**
d) **Por consiguiente, en cuanto a la frecuencia e intensidad de los acontecimientos adversos, se contraponen:**

- **Las especialidades administradas por vía vascular y determinadas vías locales.**
- **Las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.**

Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados:

<u>Advertencias:</u>
En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de XENETIX®.
Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). frecuentemente son imprevisibles.

- **El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.**
- **Se han postulado muchos mecanismos:**
- **Toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares.**
- **Acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento, mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.**
- **Alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste XENETIX® (anafilaxia).**
- **Reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas).**

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste iodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste iodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Medios de contraste iodados y tiroides

Antes de la administración de medios de contraste iodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará iodo radiactivo con intención terapéutica.

Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste iodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de iodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.

Otras advertencias

La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. la mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste iodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica o de un volumen elevado). por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de XENETIX®.

Precauciones de empleo:

Intolerancia a los medios de contraste iodados:

Antes de la exploración:

- **Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.**

Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos h1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- **Vigilancia médica.**
- **Mantenimiento de una vía de acceso venoso.**

Después de la exploración:

- **Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.**
- **Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días).**

Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)

Se han reportado reacciones cutáneas adversas graves (RCAG), como el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), el síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica o

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

TEN) y la pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), potencialmente mortales, en pacientes a quienes se les ha administrado XENETIX. Cuando se inicia el tratamiento, los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas, y deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones cutáneas graves.
XENETIX debe ser interrumpido inmediatamente si se sospecha una reacción de hipersensibilidad grave. En caso de una reacción cutánea adversa grave en un paciente que toma XENETIX, nunca se debe volver a administrar XENETIX a este paciente.

Insuficiencia renal:
Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. cabe adoptar las siguientes medidas preventivas:

- **Identificar a los pacientes de riesgo: pacientes deshidratados, con insuficiencia renal, diabéticos, con insuficiencia cardíaca grave, con gammapatía monoclonal (mieloma múltiple, enfermedad de waldenström), con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año y ancianos con ateromatosis.**
- **En su caso, hidratar mediante aporte hidrosódico adecuado.**
- **Se evitará asociar medicamentos nefrotóxicos (si la asociación es imprescindible, habrá que reforzar la vigilancia biológica renal. dichos fármacos incluyen aminoglucósidos, organoplatinos, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina b, inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, ifosfamida.**
- **Respetar un intervalo mínimo de 48 horas entre dos exploraciones radiológicas con la inyección de medio de contraste o retrasar cualquier nueva exploración hasta la recuperación de la función renal inicial.**
- **Evitar la acidosis láctica en el diabético tratado con metformina en función de la creatininemia. función renal normal: interrumpir la administración de metformina desde la administración del medio de contraste durante un período mínimo de 48 horas o hasta la normalización de la función renal. función renal anormal: está contraindicada la metformina. en urgencias: si la exploración es imperativa, se adoptarán las siguientes precauciones: interrupción de la metformina, hidratación, seguimiento de la función renal y evaluación de signos de acidosis láctica.**

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática:
Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.
Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

Asma:
Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado. Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

Disfunción tiroidea:
Tras la inyección de un medio de contraste iodado, particularmente en pacientes con bocio o antecedentes de disfunción tiroidea, hay riesgo de crisis de hipertiroidismo o de inducción de hipotiroidismo. asimismo, hay riesgo de hipotiroidismo en el neonato cuya madre o él mismo han recibido un medio de contraste iodado.
Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.
En consecuencia, la función tiroidea en neonatos debe ser evaluada y monitoreada de cerca para verificar que sea normal.

Trastornos cardiovasculares:
En los pacientes que sufren alguna enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca inicial o establecida, enfermedad coronaria, hipertensión arterial pulmonar, valvulopatía o trastornos del ritmo cardíaco, el riesgo de reacción cardiovascular aumenta tras la administración de un medio de contraste iodado. la inyección intravascular del medio de contraste iodado puede dar lugar a un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca patente o latente, mientras que la administración en caso de hipertensión arterial pulmonar o valvulopatía puede causar trastornos hemodinámicos importantes. la frecuencia y el grado de gravedad parecen estar relacionados con la gravedad de los trastornos cardíacos. en caso de hipertensión arterial grave y crónica, se podría agravar el riesgo de lesión renal tras la administración del medio de contraste y también del propio cateterismo. es imprescindible valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo en estos pacientes.

Trastornos del sistema nervioso central:
La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:
- **En virtud del riesgo de agravamiento de la sintomatología neurológica en pacientes con accidente isquémico transitorio, infarto cerebral agudo, hemorragia intracraneal reciente, edema cerebral, epilepsia idiopática o secundaria (tumor, cicatriz).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- **En caso de administración por vía intraarterial en un alcohólico (alcoholismo agudo o crónico) y en adictos a otras sustancias.**
- ***Se han notificado casos de encefalopatía con el uso de iobitridol. La encefalopatía inducida por contraste puede manifestarse con síntomas y signos de disfunción neurológica tales como cefalea, alteraciones visuales, ceguera cortical, confusión, convulsiones, pérdida de coordinación, hemiparesia, afasia, pérdida de consciencia, coma y edema cerebral. Los síntomas suelen aparecer entre minutos y horas después de la administración de iobitridol y generalmente se resuelven en cuestión de días. Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, lo que puede provocar reacciones en el sistema nervioso central, como encefalopatía. Si existe sospecha de encefalopatía inducida por contraste, se deberá iniciar el tratamiento médico adecuado y no repetir la administración de iobitridol.***

Feocromocitoma
Los pacientes con feocromocitoma pueden sufrir una crisis hipertensiva tras la administración intravascular del medio de contraste, y requieren un tratamiento específico antes de la exploración.

Miastenia
La administración de un medio de contraste puede agravar los síntomas de miastenia.

Agravamiento de acontecimientos adversos
Las manifestaciones de los acontecimientos adversos relacionados con la administración de un medio de contraste iodado pueden intensificarse por estados pronunciados de excitación, ansiedad o dolor. puede requerirse una preparación específica que podría incluir la sedación.

Excipientes
Este medicamento contiene sodio. La concentración de sodio es inferior a 1 mmol por 100 ml, por lo que se puede considerar prácticamente "sin sodio".

Población pediátrica
Se ha observado supresión temporal de la tiroides o hipotiroidismo en niños después de la exposición a agentes de contraste a base de yodo. Tras un procedimiento diagnóstico, esto se observó más comúnmente en neonatos y en niños prematuros, así como después de procedimientos asociados con dosis más altas. Los neonatos también pueden estar expuestos por la exposición materna. Para los neonatos, en particular los prematuros, que han sido expuestos a iobitridol, ya sea a través de la madre durante el embarazo o durante el período neonatal, se recomienda monitorear la función tiroidea. Si se detecta hipotiroidismo, se debe investigar la necesidad de tratamiento y se debe monitorear la función tiroidea hasta su normalización.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Advertencias y precauciones de empleo referentes a algunas vías de administración con difusión sistémica notable

Especialidades administrables por vía intrauterina

Contraindicación:
Gestación en la histerosalpingografía.

Precauciones de empleo:
Mediante la anamnesis y medidas adecuadas, se investigará sistemáticamente en la mujer en edad fértil la eventualidad de un embarazo. se evaluará cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la exposición a los rayos x de las vías genitales femeninas.
En caso de inflamación o infección pélvicas agudas, solo se practicará una histerosalpingografía tras una evaluación detenida de la relación beneficio/riesgo.

Pancreatitis aguda en caso de pancreatografía retrógrada endoscópica (PRE).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay o hay pocos datos (menos de 300 resultados de embarazos) sobre el uso de iobitridol en mujeres embarazadas.
Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.
Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de XenetiX® durante el embarazo.
La sobrecarga puntual de iodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste iodado si está indicada la exploración en una gestante.
En los neonatos expuestos a iobitridol in utero, se recomienda monitorear la función tiroidea.

Lactancia
Los medios de contraste iodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste iodado.
Fertilidad
Un estudio realizado en ratas no indica ningún efecto sobre la función reproductiva.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No procede.

Nuevas reacciones adversas

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de XENETIX® (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes, dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.
Las reacciones adversas relacionadas con el uso de XENETIX® son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.
Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de XENETIX® son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.
Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.
Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.
Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad.
En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes.

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	***Rara***: hipersensibilidad ***Muy rara***: shock anafiláctico, reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	***Muy rara***: trastornos tiroideos ***Frecuencia no conocida***: hipotiroidismo neonatal transitorio, Hipotiroidismo***
Trastornos del sistema nervioso	***Rara***: presíncope (reacción vasovagal), temblores*, parestesias* ***Muy rara:*** coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, fotofobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

	Frecuencia no conocida: **vértigo**, encefalopatía por medio de contraste**

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos auditivos y del laberinto	***Rara*****: vértigo** ***Muy rara:*** **trastornos de la audición**
Trastornos cardíacos	***Rara*****: taquicardia, bradicardia.** ***Muy rara:*** **paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina, torsades des pointes, arterioespasmo Coronario|**
Trastornos vasculares	***Rara:*** **hipotensión arterial, hipertensión arterial** ***Muy rara:*** **colapso cardiovascular** ***Frecuencia no conocida:*** **cianosis****
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	***Rara:*** **disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos** ***Muy rara:*** **parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo.**
Trastornos gastrointestinales	***Poco frecuente:*** **náuseas** ***Rara:*** **vómitos** ***Muy rara:*** **dolores abdominales**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	***Rara:*** **edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito** ***Muy rara:*** **pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, necrosis epidérmica tóxica, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada).** ***Frecuencia no conocida:*** **síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**
Trastornos renales y urinarios	***Muy rara:*** **insuficiencia renal aguda, anuria**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de Administración	***Poco frecuente:*** **sensación de calor** ***Rara*****: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección** ***Muy rara:*** **necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación.**
Exploraciones complementarias	***Muy rara:*** **elevación de la creatininemia**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

***Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada.**
**** Efecto reportado más frecuentemente en el contexto de una reacción de hipersensibilidad**
***** Se ha reportado hipotiroidismo transitorio en niños más jóvenes después de la exposición a agentes de contraste yodados.**
Como se describe en la sección de Advertencias y precauciones, el síndrome compartimental puede observarse después de la extravasación

Se han notificado las reacciones adversar siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles:

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, paresia, alucinaciones, trastornos del habla
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda (tras una PRE), dolores abdominales, diarrea, tumefacción parotídea, hipersecreción salival, disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema polimorfo
Trastornos vasculares	Tromboflebitis
Exploraciones clínicas	Anomalías electroencefalográficas, aumento de las amilasas séricas

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precursores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.

Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con XENETIX®, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.

En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.

En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.

<u>Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:</u>

Artrografía: se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).
Histerosalpingografía: se han notificado dolores pélvicos con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).

<u>Población pediátrica</u>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Las reacciones adversas de XENETIX ® en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Sobredosis

En caso de dosis muy alta, la pérdida hídrica y electrolítica debe compensarse con una rehidratación adecuada. Se vigilará la función renal al menos durante 3 días. Si es necesario, puede practicarse una hemodiálisis.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.1.13 VENCLEXTA® 10 mg TABLETA RECUBIERTA
VENCLEXTA® 50 mg TABLETA RECUBIERTA
VENCLEXTA® 100 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20139971
Radicado : 20241135535
Fecha : 31/05/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene VENETOCLAX 10 mg

Cada tableta recubierta contiene VENETOCLAX 50 mg

Cada tableta recubierta contiene VENETOCLAX 100 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica
Venetoclax en combinación con obinutuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido tratamiento previo.

VENCLEXTA™ (venetoclax) está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido cuando menos una terapia previa.

Leucemia mieloide aguda

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) mayores de 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V22 allegado mediante radicado 20241135535
- IPP Versión CCDS V22 allegada mediante radicado 20241135535

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241135535 referente al producto Venclexta® 10 mg, 50 mg y 100 mg, en tableta recubierta, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificación de indicaciones, dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para prescribir ambas con versión CCDS V22.

En concreto, el interesado solicita evaluación/aprobación para la nueva indicación: *"... en combinación con ibrutinib para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Células del Manto (LCM) que hayan recibido al menos un tratamiento previo"* y demás modificaciones asociadas.

Como soporte presenta estudio NCT03112174 (SYMPATICO / PCYC-1143-CA), fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de fase 3, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de venetoclax e ibrutinib en pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario (R/R), que hubieran recibido al menos una línea de tratamiento previo. El estudio incluyó tres partes: una fase abierta de preinclusión de seguridad, una fase aleatorizada controlada con placebo, y una cohorte abierta de pacientes sin tratamiento previo (No incluido en la información allegada).

La fase de preinclusión de seguridad incluyó a 21 pacientes con LCM R/R, con el propósito de evaluar la aparición de síndrome de lisis tumoral (TLS) y toxicidad limitante de dosis (DLT) ante la administración concomitante de ambos fármacos. Esta cohorte tuvo una mediana de tiempo en estudio de 64.66 meses (rango: 1.5+ a 71.7 meses). Los resultados obtenidos evidenciaron una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 81.0% (IC 95%: 58.1–94.6) y una mediana de duración de la respuesta (DOR) de 44.1 meses (IC 95%: 26.5–no estimable). La mediana de la supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 35.0 meses (IC

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

95%: 13.7–no estimable), y la mediana de supervivencia global (OS) alcanzó los 52.3 meses (IC 95%: 20.7–no estimable).

En la fase aleatorizada, los participantes fueron asignados a recibir ibrutinib (560 mg una vez al día) más venetoclax (con escalamiento progresivo hasta 400 mg diarios) o ibrutinib más placebo, durante un total de 104 semanas, seguido de monoterapia con ibrutinib hasta progresión, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento.

Se incluyeron 267 pacientes: 134 asignados al grupo ibrutinib más venetoclax (Ibr + Ven) y 132 al grupo ibrutinib más placebo (Ibr + Pbo). El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia libre de progresión (PFS), según la valoración del investigador. La mediana global del tiempo de seguimiento fue de 51.19 meses. La mediana de PFS en el grupo Ibr + Ven, fue de 31.9 meses en el grupo Ibr + Ven frente a 22.1 meses en el grupo Ibr + Pbo (HR = 0.645; IC 95%: 0.474–0.878; p = 0.0052).

La PFS por subgrupos según la evaluación del investigador para los pacientes con mutación TP53 fue de 19.8 meses para Ibr + Ven (N = 40) frente a 10.9 meses para Ibr + Pbo (N = 37) (HR = 0.566; IC 95%: 0.330-0.970). En el subgrupo de pacientes <65 años (n=88) HR=0.613; IC95%:0.349-1.079). Pacientes con ECOG 1-2 (n=119) HR=0.877; IC95%:0.580-1.327). Pacientes con "enfermedad voluminosa < 5 cm" (n=152) HR=0.819; IC95%:0.541-1.240).

Entre los criterios secundarios de eficacia, se observó una tasa de respuesta global en el grupo Ibr + Ven fue de 82.1% VS Ibr + Pbo de 74.4% Proporción de tasas:1.1 (IC95%: 0.973-1.247 p= 0.1279). La tasa de respuesta completa para Ibr + Ven fue de 53.7% vs 43% en el grupo Ibr + Pbo Proporción de tasas:1.658 (IC95%: 1.240- 2.218 p=0.0004).

En cuanto a la supervivencia global (OS), no se alcanzó significación estadística en el análisis interino, para el grupo Ibr + Ven la mediana fue de 44.9 meses vs 38.6 meses para el grupo Ibr + Pbo. (p=0.3465). Se produjeron 69 muertes (51.5%) en el brazo Ibr + Ven y 75 muertes (56.4%) en el brazo Ibr + Pbo.

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil de eventos adversos emergentes por el tratamiento (TEAE) fue consistente con lo esperado para cada agente por separado. En el brazo Ibr + Ven, los TEAE evaluados por el investigador como relacionados con el tratamiento se produjeron en el 90.3% de los sujetos; los acontecimientos más frecuentes (≥ 10% de los sujetos) fueron diarrea (50.0%), neutropenia (32.1%), náuseas (20.1%), fatiga (17.2%), trombocitopenia (13.4%) y anemia (12.7%). En el brazo Ibr + Pbo, los acontecimientos más comunes (≥ 10% de los sujetos) fueron diarrea (22.0%), fatiga (17.4%), espasmos musculares (17.4%) y neutropenia (10.6%). En el brazo Ibr + Ven, se produjeron TEAE de grado 3 o superior en el 83.6% de los sujetos; los acontecimientos más frecuentes (≥ 10% de los sujetos) fueron neutropenia (31.3%), neumonía (12.7%) y trombocitopenia (12.7%). En el brazo Ibr + Pbo, los TEAE grado 3 más frecuentes (≥ 10% de los sujetos) fueron (empeoramiento del linfoma de células del manto (12.1%), neutropenia (10.6%) y neumonía (10.6%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Con respecto a calidad de vida, a pesar de mencionar que los resultados EQ-5D-5L se encuentran anunciados, el documento no contiene los resultados del estudio.

Con base en los datos aportados, la Sala recomienda requerir al interesado para que responda los siguientes interrogantes:

1. ¿Cómo se justifica clínicamente el beneficio de la combinación ibrutinib + venetoclax si no se observa una diferencia significativa en la supervivencia global (OS), ni en el análisis interino ni en las tasas de mortalidad entre grupos?

2. Dado que el desenlace secundario tasa de respuesta objetiva (ORR) no alcanzó diferencia estadísticamente significativa, ¿cómo interpreta el investigador la magnitud del beneficio clínico global de la combinación frente al tratamiento con ibrutinib en monoterapia?

3. ¿Cuál es la implicación clínica de una prolongación de la PFS sin mejoría en OS en esta población específica de pacientes con LCM R/R, considerando el perfil de toxicidad observado en el brazo de combinación (TEAE grado ≥3 en el 83.6% de los pacientes)?

4. ¿Por qué la evaluación de subgrupos no respalda consistentemente el beneficio de la combinación (por ejemplo, pacientes <65 años, ECOG 1–2, o sin enfermedad voluminosa), y qué hipótesis se plantea sobre esta heterogeneidad en la respuesta?

Adicionalmente, recomienda requerir al interesado para que allegue datos de calidad de vida del estudio SYMPATICO.

Finalmente, teniendo en cuenta que ibrutinib se encuentra actualmente bajo llamado a revisión de oficio mediante concepto emitido en el Acta No. 23 de 2024 numeral 3.7.11 SEMNNIMB debido a la incertidumbre en su balance beneficio/riesgo en linfoma de células del manto (LCM), los resultados del estudio SYMPATICO pueden no ser suficientes para soportar la eficacia y seguridad de la asociación, pues el comparador ya no es una opción terapéutica adecuada; por lo cual debe allegar información clínica adicional.

3.4.1.14 LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20241149322
Fecha : 18/06/2024
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Cáncer de ovario

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno
Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata
Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homologa (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión VV-RIM-05970689 v1.0 allegado mediante radicado 20241149322
- IPP Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149322 se solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas para olaparib tableta recubierta por 100 mg (Lynparza®), así mismo solicita aprobación de inserto Versión VV-RIM-05970689 v1.0 allegado mediante radicado 20241149322 e información para prescribir Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264011.

Las indicaciones aprobadas son:

1. **Cáncer de ovario**
    a. **Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:**
        i. **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.**
        ii. **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.**
    b. **Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:**
        i. **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.**
2. **Cáncer de mama**
    a. **Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para**
        i. **El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.**
        ii. **El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama en etapa temprana de alto riesgo HER2 negativo, con mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

3. **Cáncer de próstata**
    a. **Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:**
        i. **El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homologa (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.**

La nueva indicación solicitada es: *"Cáncer de endometrio: Lynparza en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado o recidivante cuya enfermedad no haya progresado al tratamiento de primera línea con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino"*.

Otras modificaciones consisten en actualizar información farmacológica, en dosificación / grupo etario adiciona información sobre la detección de mutaciones genéticas según la indicación y orientaciones sobre duración de tratamiento; en precauciones y advertencias adiciona información sobre aplasia pura de células rojas, tromboembolismo venoso, hepatotoxicidad y uso durante el embarazo/lactancia; en reacciones adversas actualiza información.

Como soportes presenta el estudio clínico NCT04269200 (DUO-E, D9311C00001, A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer) de fase III, en curso, doble ciego que incluyó 718 pacientes con carcinoma endometrial epitelial de alto grado confirmado histológicamente avanzado (estadio III o IV) recién diagnosticado o recurrente sin primera línea de tratamiento (se permitió quimioterapia adyuvante previa si fue administrada en un tiempo superior a 12 meses desde el último tratamiento hasta la recaída); las cuales fueron asignadas aleatoriamente a recibir quimioterapia a base de platino (grupo A, n: 241) o quimioterapia a base de platino (paclitaxel y carboplatino) seguida de durvalumab de mantenimiento (grupo B, n: 238) o durvalumab con olaparib (grupo C, n: 239), tratamientos recibidos hasta progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento.

Presenta resultados del primer análisis intermedio (DCO1) con fecha de corte de datos 12 April 2023, en los que reporta que descontinuaron tratamiento 193 (81.8%) en el grupo A, versus 161 (68.5%) en el grupo B y 139 (58.4%) en el grupo C.

Mediana de PFS

- **grupo A PFS 9.6 meses, mediana de seguimiento en pacientes censurados 12.6, permanecen sin evento 41.1% a los 12 meses y 21.7% a los 18 meses**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- **grupo B PFS 10.2 meses, mediana de seguimiento en pacientes censurados 15.4, permanecen sin evento 48.5% a los 12 meses y 37.8% a los 18 meses**
- **grupo C de PFS 15.1 meses, mediana de seguimiento en pacientes censurados 15.4, permanecen sin evento 61.5% a los 12 meses y 46.3% 18 meses**
- **HR grupo B vs A: 0.71 (IC 95%: 0.57, 0.89); p = 0.003**
- **HR grupo C vs A HR: 0.55; 95% CI: 0.43, 0.69; p < 0.0001).**

Sobrevida global con 27.7% de madurez (199 eventos/718 pacientes) con mediana de seguimiento (meses) grupo A 16.4, grupo B 17.1 y grupo C y 17.7.

- **HR grupo B vs grupo A HR: 0.77 (IC 95%: 0.56, 1.07; p = 0.120), no alcanzó significación estadística (límite para detener del valor de p < 0.0011).**
- **HR grupo C vs grupo A HR: 0.59 (IC 95%: 0.42, 0.83; p = 0.003), no alcanzó significación estadística (límite para detener del valor de p < 0.0006)**
- **HR grupo C vs grupo B (Análisis exploratorio preespecificado que compara)**
  - **PFS HR 0.78 (IC 95% 0.61, 0.99)**
  - **OS: HR 0.77 (IC 95% 0.53, 1.10)**

No hubo diferencias en las evaluaciones de desenlaces reportados por los pacientes (calidad de vida) entre los tres grupos de tratamiento.

Se presentaron eventos adversos consistentes con el perfil de seguridad conocido de los medicamentos incluidos, los cuales fueron de grado mayor que 3 en el grupo A 133 (56.4%) durante el seguimiento en general y 28 (16.6% durante la fase de mantenimiento, en el grupo B 129 (54.9%) y 30 (16.4%) y en el grupo C 160 (67.2%) y 79 (41.1%) respectivamente.

Se presentaron 3 casos de aplasia pura de células rojas en el grupo C, evento que no descrito previamente para olaparib ni para durvalumab en monoterapia. Se presentaron 3 casos de anemia hemolítica autoinmune (1 en grupo B y 2 en grupo C) que se identifican como nuevo riesgo potencial de la combinación de durvalumab con olaparib.

La Sala considera que la evidencia presentada señala que el tratamiento de mantenimiento con durvalumab más olaparib previa inducción con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en carboplatino más paclitaxel en mujeres con cáncer de endometrio epitelial avanzado o recurrente de reciente diagnóstico con estado funcional ECOG 0-1, prolonga la sobrevida libre de progresión (PFS) con respecto al tratamiento con quimioterapia basada en platino HR: 0.55; IC:95% 0.43 - 0.69; p < 0.0001, resultados que parecen dirigidos por el subgrupo de pacientes con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés), sin que se evidencie diferencias en sobrevida global (SG) o calidad de vida, con un incremento de eventos adversos de grado mayor a 3 en fase de mantenimiento (41.1% vs 16.6%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

El tratamiento de mantenimiento con durvalumab más olaparib previa inducción con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en carboplatino más paclitaxel en mujeres con cáncer de endometrio epitelial avanzado o recurrente de reciente diagnóstico con estado funcional ECOG 0-1, parece producir un modesto incremento en PFS (análisis exploratorio) PFS HR 0.78 (IC 95% 0.61, 0.99), sin diferencia estadísticamente significativa en SG: HR 0.77 (IC 95% 0.53, 1.10), ni diferencia en calidad de vida, con un incremento de eventos adversos de grado mayor a 3 en fase de mantenimiento (41.1% vs 16.4%).

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT04269200 (DUO E) que contribuyan a disminuir la incertidumbre en relación con posibles efectos en sobrevida global y/o calidad de vida; justificar la importancia o relevancia clínica de la contribución de olaparib administrado en la fase de mantenimiento. Explicar por qué no se consideró en la indicación propuesta: 1) que el efecto más importante es el grupo con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés); y 2) los criterios de inclusión del estudio clínico principal.

3.4.1.15 LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20241150332
Fecha : 18/06/2024
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Cáncer de ovario

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.

Cáncer de seno
Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Cáncer de próstata
Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homologa (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024001799 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión VV-RIM-05970689 v1.0 allegado mediante radicado 20241149322
- IPP Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante radicado 20221264011

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241150332 se solicita modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas para olaparib tableta recubierta por 150 mg (Lynparza®), así mismo solicita aprobación de inserto Versión VV-RIM-05970689

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

v1.0 allegado mediante Radicado 20241149322 e información para prescribir Clave 4-2022 Doc ID-004917557 v2.0 allegada mediante Radicado 20221264011.

Las indicaciones aprobadas son:

1. **Cáncer de ovario**
    a. **Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:**
        i. **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.**
        ii. **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.**
    b. **Olaparib (Lynparza®) en combinación con bevacizumab está indicado para:**
        i. **El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que están en respuesta (completa o parcial) tras la finalización de la quimioterapia de primera línea basada en platino en combinación con bevacizumab y cuyo cáncer esté asociado a un estado positivo de deficiencia de recombinación homóloga (HRD) definido por una mutación BRCA1 o BRCA2 y/o inestabilidad genómica.**
2. **Cáncer de mama**
    a. **Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para**
        i. **El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.**
        ii. **El tratamiento adyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama en etapa temprana de alto riesgo HER2 negativo, con mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.**
3. **Cáncer de próstata**
    a. **Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:**
        i. **El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homologa (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

La nueva indicación solicitada es: *"Cáncer de endometrio: Lynparza en combinación con durvalumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de endometrio avanzado o recidivante cuya enfermedad no haya progresado al tratamiento de primera línea con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en platino"*.

Otras modificaciones consisten en actualizar información farmacológica, en dosificación / grupo etario adiciona información sobre la detección de mutaciones genéticas según la indicación y orientaciones sobre duración de tratamiento; en precauciones y advertencias adiciona información sobre aplasia pura de células rojas, tromboembolismo venoso, hepatotoxicidad y uso durante el embarazo/lactancia; en reacciones adversas actualiza información.

Como soportes presenta el estudio clínico NCT04269200 (DUO-E, D9311C00001, A Randomised, Multicentre, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of First-line Carboplatin and Paclitaxel in Combination with Durvalumab, Followed by Maintenance Durvalumab with or without Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced or Recurrent Endometrial Cancer) de fase III, en curso, doble ciego que incluyó 718 pacientes con carcinoma endometrial epitelial de alto grado confirmado histológicamente avanzado (estadio III o IV) recién diagnosticado o recurrente sin primera línea de tratamiento (se permitió quimioterapia adyuvante previa si fue administrada en un tiempo superior a 12 meses desde el último tratamiento hasta la recaída); las cuales fueron asignadas aleatoriamente a recibir quimioterapia a base de platino (grupo A, n: 241) o quimioterapia a base de platino (paclitaxel y carboplatino) seguida de durvalumab de mantenimiento (grupo B, n: 238) o durvalumab con olaparib (grupo C, n: 239), tratamientos recibidos hasta progresión radiológica de la enfermedad, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento.

Presenta resultados del primer análisis intermedio (DCO1) con fecha de corte de datos 12 April 2023, en los que reporta que descontinuaron tratamiento 193 (81.8%) en el grupo A, versus 161 (68.5%) en el grupo B y 139 (58.4%) en el grupo C.

Mediana de PFS

- **grupo A PFS 9.6 meses, mediana de seguimiento en pacientes censurados 12.6, permanecen sin evento 41.1% a los 12 meses y 21.7% a los 18 meses**
- **grupo B PFS 10.2 meses, mediana de seguimiento en pacientes censurados 15.4, permanecen sin evento 48.5% a los 12 meses y 37.8% a los 18 meses**
- **grupo C de PFS 15.1 meses, mediana de seguimiento en pacientes censurados 15.4, permanecen sin evento 61.5% a los 12 meses y 46.3% 18 meses**
- **HR grupo B vs A: 0.71 (IC 95%: 0.57, 0.89); p = 0.003**
- **HR grupo C vs A HR: 0.55; 95% CI: 0.43, 0.69; p < 0.0001).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Sobrevida global con 27.7% de madurez (199 eventos/718 pacientes) con mediana de seguimiento (meses) grupo A 16.4, grupo B 17.1 y grupo C y 17.7.

- **HR grupo B vs grupo A HR: 0.77 (IC 95%: 0.56, 1.07; p = 0.120), no alcanzó significación estadística (límite para detener del valor de p < 0.0011).**
- **HR grupo C vs grupo A HR: 0.59 (IC 95%: 0.42, 0.83; p = 0.003), no alcanzó significación estadística (límite para detener del valor de p < 0.0006)**
- **HR grupo C vs grupo B (Análisis exploratorio preespecificado que compara)**
  - **PFS HR 0.78 (IC 95% 0.61, 0.99)**
  - **OS: HR 0.77 (IC 95% 0.53, 1.10)**

No hubo diferencias en las evaluaciones de desenlaces reportados por los pacientes (calidad de vida) entre los tres grupos de tratamiento.

Se presentaron eventos adversos consistentes con el perfil de seguridad conocido de los medicamentos incluidos, los cuales fueron de grado mayor que 3 en el grupo A 133 (56.4%) durante el seguimiento en general y 28 (16.6% durante la fase de mantenimiento, en el grupo B 129 (54.9%) y 30 (16.4%) y en el grupo C 160 (67.2%) y 79 (41.1%) respectivamente.

Se presentaron 3 casos de aplasia pura de células rojas en el grupo C, evento que no descrito previamente para olaparib ni para durvalumab en monoterapia. Se presentaron 3 casos de anemia hemolítica autoinmune (1 en grupo B y 2 en grupo C) que se identifican como nuevo riesgo potencial de la combinación de durvalumab con olaparib.

La Sala considera que la evidencia presentada señala que el tratamiento de mantenimiento con durvalumab más olaparib previa inducción con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en carboplatino más paclitaxel en mujeres con cáncer de endometrio epitelial avanzado o recurrente de reciente diagnóstico con estado funcional ECOG 0-1, prolonga la sobrevida libre de progresión (PFS) con respecto al tratamiento con quimioterapia basada en platino HR: 0.55; IC:95% 0.43 - 0.69; p < 0.0001, resultados que parecen dirigidos por el subgrupo de pacientes con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés), sin que se evidencie diferencias en sobrevida global (SG) o calidad de vida, con un incremento de eventos adversos de grado mayor a 3 en fase de mantenimiento (41.1% vs 16.6%).

El tratamiento de mantenimiento con durvalumab más olaparib previa inducción con durvalumab en combinación con quimioterapia basada en carboplatino más paclitaxel en mujeres con cáncer de endometrio epitelial avanzado o recurrente de reciente diagnóstico con estado funcional ECOG 0-1, parece producir un modesto incremento en PFS (análisis exploratorio) PFS HR 0.78 (IC 95% 0.61, 0.99), sin diferencia estadísticamente significativa en SG: HR 0.77 (IC 95% 0.53, 1.10), ni diferencia en calidad de vida, con un incremento de eventos adversos de grado mayor a 3 en fase de mantenimiento (41.1% vs 16.4%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente datos con mayor tiempo de seguimiento del estudio NCT04269200 (DUO E) que contribuyan a disminuir la incertidumbre en relación con posibles efectos en sobrevida global y/o calidad de vida; justificar la importancia o relevancia clínica de la contribución de olaparib administrado en la fase de mantenimiento. Explicar por qué no se consideró en la indicación propuesta: 1) que el efecto más importante es el grupo con reparación de errores de emparejamiento competente (pMMR, por sus siglas en inglés); y 2) los criterios de inclusión del estudio clínico principal.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 GONAL-F ® INYECTOR 300UI (22 MCG) /0.5 ML

Expediente : 19950133
Radicado : 20241060088
Fecha : 12/03/2024
Interesado : MERCK S.A.

Composición: Cada cartucho precargado por 0.48 mL contiene 21.84 mcg de FOLITROPINA ALFA equivalente a 300UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).

- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).

- GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres:

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia (Decreto 334 de 2022):

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Inserto Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABELúnicamente). allegado mediante radicado 20241060088
- IPP Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABELúnicamente). allegado mediante radicado 20241060088

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241060088, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita modificación de las indicaciones y modificación de dosificación de FOLITROPINA ALFA R-HFSH 22 mcg equivalente a 300UI en solución inyectable para la indicación: Mujeres: 1) Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular); 2) Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a super ovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)); 3) GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se indica para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). Hombres: 4) Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

El interesado argumenta su solicitud en que el retiro de la frase: "En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L.", aclarando que los pacientes con deficiencia grave de LH y FSH pueden tener niveles séricos de LH >1,2 UI/l y seguir siendo candidatos para el tratamiento con FOLITROPINA ALFA R-HFSH.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Nuevas Indicaciones:

Mujeres

- **Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).**
- **Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a super ovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).**
- **GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se indica para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)).**

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Nueva Dosificación

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.
Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárico no deseada. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

En los ensayos para registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis inicial normalmente se individualiza basada en las características clínicas de la paciente, como marcadores de reserva ovárica, edad, índice de masa corporal y, si corresponde, respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis inicial

La dosis inicial puede ajustarse en forma gradual (a) menor a 75 IU diarios si se prevé una respuesta ovárica excesiva en términos de cantidad de folículos, basada en el perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica); o (b) mayor a 75 hasta un máximo de 150 IU diarios puede considerarse si se prevé una respuesta ovárica insuficiente a respuesta de las pacientes debe monitorearse en forma estrecha midiendo el tamaño y cantidad de folículos mediante ultrasonido y/o secreción de estrógeno.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica insuficiente o excesiva) se debe evaluar la continuidad del ciclo de tratamiento y aplicar un tratamiento médico estándar. En casos de respuesta insuficiente, la dosis diaria no debe exceder los 225 IU de FSH.
Sí se obtiene una respuesta ovárica excesiva de acuerdo con la evaluación del médico, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).
Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

En los ensayos para registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consistió en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis inicial normalmente se individualiza basada en las características clínicas de la paciente, como marcadores de reserva ovárica, edad, índice de masa corporal y, si corresponde, respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis inicial

Si se prevé una respuesta ovárica insuficiente, la dosis inicial puede ajustarse en forma gradual a un máximo de 450 IU diarios. Por el contrario, si se espera una respuesta ovárica excesiva, la dosis inicial puede disminuirse a menos de 150 IU.

La respuesta de la paciente debe monitorearse estrechamente, midiendo el tamaño y cantidad de folículos mediante ultrasonido y/o secreción de estrógeno hasta alcanzar un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f® puede administrarse solo o, para prevenir luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si la paciente no responde en forma adecuada (respuesta ovárica insuficiente o excesiva), se debe evaluar la continuidad de ese ciclo de tratamiento y se debe tratar de acuerdo con el estándar de tratamiento del médico tratante. En caso de respuesta insuficiente, la dosis diaria no debe exceder los 450 IU de FSH.

Maduración folicular final

Una vez que se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

Mujeres con déficit severo de LH y FSH.

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado con la preparación de la hormona luteinizante (LH) es promover el desarrollo folicular seguido de la maduración final después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una baja secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.
El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida a juicio del médico sobre el caso clínico.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo. (consultar sección de Precauciones y advertencias).

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Forma de administración

GONAL-f® está indicado para la administración por vía subcutánea. El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

La autoadministración de GONAL-f® sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Si usted se autoadministra GONAL-f®, lea y siga atentamente las instrucciones de uso que se encuentran en el estuche

- **El cartucho prellenado puede ser usado para varias inyecciones.**
- **La primera inyección de GONAL-f® debe administrarse bajo supervisión de su médico.**
- **Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-f® en cartucho prellenado antes de que usted pueda autoadministrárselo.**

Como GONAL-f® en cartucho prellenado está diseñado para dispensar varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes de forma de evitar el mal u so del dispositivo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABELúnicamente) y la información para prescribir Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABELúnicamente), allegados mediante Radicado 20241060088.

3.4.2.2 GONAL -F ® INYECTOR 450 UI (33 mcg) /0.75mL

Expediente : 19950134
Radicado : 20241060104
Fecha : 12/03/2024
Interesado : MERCK S.A.

Composición: Cada cartucho precargado por 0.72mL contiene 32.76 mcg de FOLITROPINA ALFA equivalente a 450UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Inserto Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegado mediante radicado 20241060104
- IPP Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegada mediante radicado 20241060104

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241060104 se solicita modificación de indicación para el principio activo folitropina alfa cartucho precargado por 0.72 mL contiene 32.76 mcg equivalente 450 UI (Gonal-F®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación y aprobación de inserto/IPP Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegado mediante Radicado 20241060104.

La sección indicaciones el interesado retira la siguiente frase de la indicación: "En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L." Nos informa que este cambio se aplica para aclarar que los pacientes con deficiencia grave de LH y FSH pueden tener niveles séricos de LH >1,2 UI/l y seguir siendo candidatos para el tratamiento.

La sección de dosificación es actualizada por el interesado para incluir información sobre el uso en deficiencia grave de FSH/LH y de información relacionada con la estimulación ovárica controlada e individualizada.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

El interesado allega los documentos 2.5 Clinical Overview Addendum, de 12 september 2023 y 2.5 Clinical Overview Addendum, de 21 de junio de 2022 donde se encuentran la justificación de estas modificaciones.

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

Nuevas Indicaciones:

Mujeres

- **Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).**
- **Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a super ovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).**
- **GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se indica para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)).**

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Nueva Dosificación

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.
Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárico no deseada. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

En los ensayos para registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis inicial normalmente se individualiza basada en las características clínicas de la paciente, como marcadores de reserva ovárica, edad, índice de masa corporal y, si corresponde, respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis inicial

La dosis inicial puede ajustarse en forma gradual (a) menor a 75 IU diarios si se prevé una respuesta ovárica excesiva en términos de cantidad de folículos, basada en el perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica); o (b) mayor a 75 hasta un máximo de 150 IU diarios puede considerarse si se prevé una respuesta ovárica insuficiente a respuesta de las pacientes debe monitorearse en forma estrecha midiendo el tamaño y cantidad de folículos mediante ultrasonido y/o secreción de estrógeno.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica insuficiente o excesiva) se debe evaluar la continuidad del ciclo de tratamiento y aplicar un tratamiento médico estándar. En casos de respuesta insuficiente, la dosis diaria no debe exceder los 225 IU de FSH.
Sí se obtiene una respuesta ovárica excesiva de acuerdo con la evaluación del médico, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

En los ensayos para registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consistió en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis inicial normalmente se individualiza basada en las características clínicas de la paciente, como marcadores de reserva ovárica, edad, índice de masa corporal y, si corresponde, respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis inicial

Si se prevé una respuesta ovárica insuficiente, la dosis inicial puede ajustarse en forma gradual a un máximo de 450 IU diarios. Por el contrario, si se espera una respuesta ovárica excesiva, la dosis inicial puede disminuirse a menos de 150 IU.

La respuesta de la paciente debe monitorearse estrechamente, midiendo el tamaño y cantidad de folículos mediante ultrasonido y/o secreción de estrógeno hasta alcanzar un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f® puede administrarse solo o, para prevenir luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si la paciente no responde en forma adecuada (respuesta ovárica insuficiente o excesiva), se debe evaluar la continuidad de ese ciclo de tratamiento y se debe tratar de acuerdo con el estándar de tratamiento del médico tratante. En caso de respuesta insuficiente, la dosis diaria no debe exceder los 450 IU de FSH.

Maduración folicular final

Una vez que se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

Mujeres con déficit severo de LH y FSH.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado con la preparación de la hormona luteinizante (LH) es promover el desarrollo folicular seguido de la maduración final después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una baja secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.
El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida a juicio del médico sobre el caso clínico.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo. (consultar sección de Precauciones y advertencias).

Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Forma de administración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

GONAL-f® está indicado para la administración por vía subcutánea. El lugar de inyección debe alternarse diariamente.

La autoadministración de GONAL-f® sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Si usted se autoadministra GONAL-f®, lea y siga atentamente las instrucciones de uso que se encuentran en el estuche

- **El cartucho prellenado puede ser usado para varias inyecciones.**
- **La primera inyección de GONAL-f® debe administrarse bajo supervisión de su médico.**
- **Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-f® en cartucho prellenado antes de que usted pueda autoadministrárselo.**

Como GONAL-f® en cartucho prellenado está diseñado para dispensar varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes de forma de evitar el mal u so del dispositivo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) y la información para prescribir Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegados mediante Radicado 20241060104.

3.4.2.3 GONAL-F ® INYECTOR 900 UI (66 mcg) /1.5 mL

Expediente : 19950135
Radicado : 20241060117
Fecha : 12/03/2024
Interesado : MERCK S.A.

Composición: Cada cartucho precargado por 1.44 mL contiene 65.52 mcg de FOLITROPINA ALFA equivalente a 900UI

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Mujeres

- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada).
- GONAL-F®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)). En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de <1,2 UI/L.

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Inserto Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegado mediante radicado 20241060117
- IPP Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegada mediante radicado 20241060117

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241060117 se solicita modificación de indicación para el principio activo folitropina alfa cartucho precargado por 1.44 mL contiene 65.52 mcg equivalente 900 UI (Gonal-F®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de dosificación y aprobación de inserto/IPP Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegado mediante Radicado 20241060117.

La sección indicaciones el interesado retira la siguiente frase de la indicación: "En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/L." Nos informa que este cambio se aplica para aclarar que los pacientes con deficiencia grave de LH y FSH pueden tener niveles séricos de LH >1,2 UI/l y seguir siendo candidatos para el tratamiento.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

La sección de dosificación es actualizada por el interesado para incluir información sobre el uso en deficiencia grave de FSH/LH y de información relacionada con la estimulación ovárica controlada e individualizada.

El interesado allega los documentos 2.5 Clinical Overview Addendum, de 12 september 2023 y 2.5 Clinical Overview Addendum, de 21 de junio de 2022 donde se encuentran la justificación de estas modificaciones.

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

Nuevas Indicaciones:

Mujeres

- **Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no pueden ovular).**
- **Estimulación del desarrollo folicular múltiple en mujeres sometidas a super ovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos (para ayudar a desarrollar varios folículos (en que cada uno contiene un óvulo) en mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (técnicas que pueden ayudarla a quedarse embarazada)).**
- **GONAL-f®, asociado a un preparado de hormona luteinizante (LH), se indica para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH (para ayudar a liberar un óvulo del ovario (ovulación) en mujeres que no están ovulando porque su organismo produce cantidades muy pequeñas de gonadotropinas (FSH y LH)).**

Hombres

Estimulación de la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG) (para ayudar a producir esperma en varones que son estériles debido a una concentración baja de ciertas hormonas).

Nueva Dosificación

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con GONAL-f® debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Su médico decidirá qué cantidad de medicamento se administrará y con qué frecuencia, de acuerdo a lo que sea más apropiado para usted durante el curso del tratamiento.

Si olvidó usar GONAL-f®, no se tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Consulte a su médico tan pronto como se dé cuenta que se ha olvidado de tomar una dosis.
La evaluación clínica de GONAL-f® indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento deben individualizarse para optimizar el desarrollo folicular y minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárico no deseada. Se aconseja adherirse a las dosis de partida recomendadas, que se indican a continuación.
Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)

GONAL-f® puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debería comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual; por otro lado, el tratamiento puede ser comenzado cualquier día que sea conveniente.

En los ensayos para registro, una pauta comúnmente utilizada comenzó con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementó preferiblemente en 37,5 ó 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva.

En la práctica clínica, la dosis inicial normalmente se individualiza basada en las características clínicas de la paciente, como marcadores de reserva ovárica, edad, índice de masa corporal y, si corresponde, respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis inicial

La dosis inicial puede ajustarse en forma gradual (a) menor a 75 IU diarios si se prevé una respuesta ovárica excesiva en términos de cantidad de folículos, basada en el perfil clínico de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica); o (b) mayor a 75 hasta un máximo de 150 IU diarios puede considerarse si se prevé una respuesta ovárica insuficiente a respuesta de las pacientes debe monitorearse en forma estrecha midiendo el tamaño y cantidad de folículos mediante ultrasonido y/o secreción de estrógeno.

Ajustes de la dosis

Si una paciente no responde adecuadamente (respuesta ovárica insuficiente o excesiva) se debe evaluar la continuidad del ciclo de tratamiento y aplicar un tratamiento médico estándar. En casos de respuesta insuficiente, la dosis diaria no debe exceder los 225 IU de FSH.

Sí se obtiene una respuesta ovárica excesiva de acuerdo con la evaluación del médico, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Maduración folicular final

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f®. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.

En los ensayos para registro, una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación (desarrollo de varios óvulos para recolección, previo a cualquier TRA) consistió en la administración de 150- 225 UI de GONAL-f® por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo.

En la práctica clínica, la dosis inicial normalmente se individualiza basada en las características clínicas de la paciente, como marcadores de reserva ovárica, edad, índice de masa corporal y, si corresponde, respuesta ovárica previa a la estimulación ovárica.

Dosis inicial

Si se prevé una respuesta ovárica insuficiente, la dosis inicial puede ajustarse en forma gradual a un máximo de 450 IU diarios. Por el contrario, si se espera una respuesta ovárica excesiva, la dosis inicial puede disminuirse a menos de 150 IU.

La respuesta de la paciente debe monitorearse estrechamente, midiendo el tamaño y cantidad de folículos mediante ultrasonido y/o secreción de estrógeno hasta alcanzar un desarrollo folicular adecuado.

GONAL-f® puede administrarse solo o, para prevenir luteinización prematura, en combinación con un agonista o antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Ajustes de la dosis

Si la paciente no responde en forma adecuada (respuesta ovárica insuficiente o excesiva), se debe evaluar la continuidad de ese ciclo de tratamiento y se debe tratar de acuerdo con el estándar de tratamiento del médico tratante. En caso de respuesta insuficiente, la dosis diaria no debe exceder los 450 IU de FSH.

Maduración folicular final

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Una vez que se obtiene una respuesta ovárica óptima, al cabo de 24 - 48 horas de la última inyección de GONAL-f®, debe administrarse una única inyección de 250 microgramos de r-hCG, o 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final (obtención de los óvulos prontos para la recolección).

Mujeres con déficit severo de LH y FSH.
En mujeres con déficit de LH y FSH, el objetivo del tratamiento con GONAL-f® asociado con la preparación de la hormona luteinizante (LH) es promover el desarrollo folicular seguido de la maduración final después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

GONAL-f® debe administrarse como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa. Si la paciente es amenorreica y tiene una baja secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica. Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

Estos dos medicamentos serán usados todos los días durante 5 semanas como máximo. Si no se observa la respuesta luego de 5 semanas, este ciclo de tratamiento con GONAL-f® debe detenerse. Para el siguiente ciclo, la dosis de GONAL-f® puede ser aumentada cada 7 o cada 14 días en 37,5 – 75 UI, hasta lograr la respuesta deseada.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, debe administrarse una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa recombinante humana (r-hCG), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de GONAL-f® y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. De forma alternativa, se puede realizar inseminación intrauterina (IIU) u otro procedimiento de reproducción médicamente asistida a juicio del médico sobre el caso clínico.

Si se obtiene una respuesta excesiva, debe interrumpirse el tratamiento y no administrarse r-hCG. El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente con una dosis de FSH más baja que la del ciclo previo. (consultar sección de Precauciones y advertencias).
Puede considerarse la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de hormonas con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo

GONAL-f® debe administrarse a dosis de 150 UI tres veces por semana, concomitantemente con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, puede continuarse el tratamiento combinado; la experiencia

clínica actual indica que puede requerirse un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Forma de administración

GONAL-f® está indicado para la administración por vía subcutánea. El lugar de inyección debe alternarse diariamente.
La autoadministración de GONAL-f® sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Si usted se autoadministra GONAL-f®, lea y siga atentamente las instrucciones de uso que se encuentran en el estuche

- **El cartucho prellenado puede ser usado para varias inyecciones.**
- **La primera inyección de GONAL-f® debe administrarse bajo supervisión de su médico.**
- **Su médico o enfermero le enseñarán cómo inyectarse GONAL-f® en cartucho prellenado antes de que usted pueda autoadministrárselo.**

Como GONAL-f® en cartucho prellenado está diseñado para dispensar varias inyecciones, deben proporcionarse instrucciones claras a los pacientes de forma de evitar el mal u so del dispositivo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) y la información para prescribir Versión Basado en versión CCDS 5.0 + CCDS 6.0 (GRA2022-1055-LABEL únicamente) allegados mediante Radicado 20241060117.

3.4.2.4 DUPIXENT® 200 mg

Expediente : 20156864
Radicado : 20241342510
Fecha : 26/04/2024 (Fecha de intención)
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada por 2 ml contiene Dupilumab 200,0 mg

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

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

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

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Revisión Local: abril 2024 allegado mediante radicado 20241342510.
- IPP Versión IPP_CCDS V33_LRC 15-febrero-2024_Revisión Local: abril 2024 allegada mediante radicado 20241342510.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241342510, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de inserto Revisión Local: abril 2024 y la información para prescribir Versión IPP_CCDS V33_LRC 15-febrero-2024_Revisión Local: abril 2024 allegados mediante Radicado 20241342510 para el producto Dupixent® 200 mg jeringa prellenada por 2 ml de solución inyectable que contiene Dupilumab 200 mg: para lo cual allega los siguientes estudios clínicos relevantes:

Estudio NCT03930732 (BOREAS) fase 3 doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 939 pacientes con EPOC no controlado con terapia triple, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir dupilumab (468) o placebo (471). Como resultado principal se encontró que la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves fue

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

de 0.78 (intervalo de confianza [IC] 95%, 0.64 a 0.93) con dupilumab y de 1.10 (IC 95%, 0.93 a 1.30) con placebo (cociente de tasas, 0.70; IC 95%, 0.58 a 0.86; P<0.001). el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) prebroncodilatador aumentó desde el inicio hasta la semana 12 en una media de mínimos cuadrados (LS) de 160 ml (IC del 95%, 126 a 195) con dupilumab y de 77 ml (IC del 95% 42 a 112) con placebo (diferencia de medias del LS, 83 ml; IC del 95%, 42 a 125; P<0.001), diferencia que se mantuvo hasta la semana 52. En la semana 52, la puntuación del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), que evalúa calidad de vida, había mejorado en una media de LS de -9.7 (IC del 95%, -11.3 a -8.1) con dupilumab y de -6.4 (IC del 95%, -8.0 a -4.8) con placebo (diferencia de medias de LS, -3.4; IC del 95%, -5.5 a -1.3; P=0.002). La puntuación Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS- EPOC), que evalúa síntomas, en la semana 52 había mejorado en una media de LS de -2.7 (IC del 95%, -3.2 a -2.2) con dupilumab y de -1.6 (IC del 95%, -2.1 a -1.1) con placebo (diferencia de medias de LS, -1.1; IC del 95%, -1.8 a -0.4; P=0.001). El número de pacientes con eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con dupilumab o placebo o eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la muerte se equilibraron en los dos grupos.

Estudio NCT04456673 (NOTUS): fase 3 doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 935 pacientes con EPOC no controlado con terapia triple, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir dupilumab (465) o placebo (470). Como resultado principal se encontró que la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves se redujo en un 34 % (riesgo relativo versus placebo [IC 95 %]: 0.664 [0.535–0.823]; P=0.0002). En la semana 12, dupilumab aumentó significativamente el VEF1 prebroncodilatador con una diferencia de medias LS de 82 mL (P=0.0001) en comparación con placebo, en la semana 52 la diferencia de medias LS fue de 62 mL (P=0.0182). Dupilumab mejoró la puntuación SGRQ en la semana 52 (diferencia de medias de LS -3.37; p nominal = 0.0068) frente a placebo. La mediana del cambio en los eosinófilos sanguíneos (células/µl) desde el inicio hasta la semana 52 fue de –45 para dupilumab frente a –40 para placebo. La reducción en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas a graves fue similar en aquellos con eosinófilos en sangre basal de <300 (n = 372) o ≥300 (n = 562) células/µL (riesgo relativo frente a placebo 0.620 y 0.685, respectivamente). Los hallazgos de seguridad fueron similares a los de BOREAS, sin embargo, se presentaron 12 muertes relacionada con evento adverso emergente con el tratamiento en el grupo que recibió dupilumab versus 7 en el grupo que recibió placebo.

Analizada la información la Sala encuentra que el producto de la referencia ofrece un beneficio que considera modesto en algunos desenlaces en los estudios aportados (incidencia de exacerbaciones en el tiempo, incremento del volumen espiratorio forzado en un segundo, entre otros). Tratándose de un producto propuesto para una indicación de carácter crónico, la Sala considera que se requiere allegar información clínica con mayor tiempo de seguimiento, tanto de eficacia como de seguridad y calidad de vida, que contribuya a disminuir la incertidumbre actual sobre el real beneficio al efectuar este balance, pues no es clara la relevancia clínica de las diferencias encontradas. Adicionalmente, la Sala considera que el desbalance en el número de muertes genera incertidumbre en el balance beneficio/riesgo, ya que en la población de seguridad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

combinada de los dos estudios experimentaron muerte relacionada con evento adverso emergente con el tratamiento 19 (2%) en el grupo que recibió dupilumab versus 15 (1.6%) en el grupo que recibió placebo.

La Sala recomienda incluir en la información farmacológica en el apartado de posología la orientación de suspender el medicamento cuando no hay respuesta clínica en las indicaciones que así lo amerite.

3.4.2.5 DUPIXENT® 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20241117169
Fecha : 14/05/2024
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

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

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Dupilumab está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

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

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Revisión Local: Abril 2024 allegado mediante radicado 20241117169
- IPP Versión IPP_CCDS V33_LRC 15-Febrero-2024_Revisión Local: Abril 2024 allegada mediante radicado 20241117169.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241117169 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones de indicaciones, dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas, asimismo, aprobación de inserto Revisión Local: abril 2024 y la información para prescribir Versión IPP_CCDS V33_LRC 15-febrero-2024_Revisión Local: abril 2024 allegados mediante Radicado 20241117169 para el producto Dupixent® 300 mg jeringa prellenada por 2 ml de solución inyectable que contiene Dupilumab 300 mg: para lo cual allega los siguientes estudios clínicos relevantes:

Estudio NCT03930732 (BOREAS) fase 3 doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 939 pacientes con EPOC no controlado con terapia triple, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir dupilumab (468) o placebo (471). Como resultado principal se encontró que la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves fue de 0.78 (intervalo de confianza [IC] 95%, 0.64 a 0.93) con dupilumab y de 1.10 (IC 95%, 0.93 a 1.30) con placebo (cociente de tasas, 0.70; IC 95%, 0.58 a 0.86; P<0.001). el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) prebroncodilatador aumentó desde el inicio hasta la semana 12 en una media de mínimos cuadrados (LS) de 160 ml (IC del 95%, 126 a 195) con dupilumab y de 77 ml (IC del 95% 42 a 112) con placebo (diferencia de medias del LS, 83 ml; IC del 95%, 42 a 125; P<0.001), diferencia que se mantuvo hasta la semana 52. En la semana 52, la puntuación del St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), que evalúa calidad de vida, había mejorado en una media de LS de -9.7 (IC del 95%, -11.3 a -8.1) con dupilumab y de -6.4 (IC del 95%, -8.0 a -4.8) con placebo (diferencia de medias de LS, -3.4; IC del 95%, -5.5 a -1.3; P=0.002). La puntuación Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS- EPOC), que evalúa síntomas, en la semana 52 había mejorado en una media de LS de -2.7 (IC del 95%, -3.2 a -2.2) con dupilumab y de -1.6 (IC del 95%, -2.1 a -1.1) con placebo (diferencia de medias de LS, -1.1; IC del 95%, -1.8 a -0.4; P=0.001). El número de pacientes con eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con dupilumab o placebo o eventos adversos graves y eventos adversos que llevaron a la muerte se equilibraron en los dos grupos.

Estudio NCT04456673 (NOTUS): fase 3 doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 935 pacientes con EPOC no controlado con terapia triple, los cuales fueron

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

asignados aleatoriamente para recibir dupilumab (465) o placebo (470). Como resultado principal se encontró que la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas o graves se redujo en un 34 % (riesgo relativo versus placebo [IC 95 %]: 0.664 [0.535–0.823]; P=0.0002). En la semana 12, dupilumab aumentó significativamente el VEF1 prebroncodilatador con una diferencia de medias LS de 82 mL (P=0.0001) en comparación con placebo, en la semana 52 la diferencia de medias LS fue de 62 mL (P=0.0182). Dupilumab mejoró la puntuación SGRQ en la semana 52 (diferencia de medias de LS -3.37; p nominal = 0.0068) frente a placebo. La mediana del cambio en los eosinófilos sanguíneos (células/µl) desde el inicio hasta la semana 52 fue de –45 para dupilumab frente a –40 para placebo. La reducción en la tasa anualizada de exacerbaciones moderadas a graves fue similar en aquellos con eosinófilos en sangre basal de <300 (n = 372) o ≥300 (n = 562) células/µL (riesgo relativo frente a placebo 0.620 y 0.685, respectivamente). Los hallazgos de seguridad fueron similares a los de BOREAS, sin embargo, se presentaron 12 muertes relacionada con evento adverso emergente con el tratamiento en el grupo que recibió dupilumab versus 7 en el grupo que recibió placebo.

Analizada la información la Sala encuentra que el producto de la referencia ofrece un beneficio que considera modesto en algunos desenlaces en los estudios aportados (incidencia de exacerbaciones en el tiempo, incremento del volumen espiratorio forzado en un segundo, entre otros). Tratándose de un producto propuesto para una indicación de carácter crónico, la Sala considera que se requiere allegar información clínica con mayor tiempo de seguimiento, tanto de eficacia como de seguridad y calidad de vida, que contribuya a disminuir la incertidumbre actual sobre el real beneficio al efectuar este balance, pues no es clara la relevancia clínica de las diferencias encontradas. Adicionalmente, la Sala considera que el desbalance en el número de muertes genera incertidumbre en el balance beneficio/riesgo, ya que en la población de seguridad combinada de los dos estudios experimentaron muerte relacionada con evento adverso emergente con el tratamiento 19 (2%) en el grupo que recibió dupilumab versus 15 (1.6%) en el grupo que recibió placebo.

La Sala recomienda incluir en la información farmacológica en el apartado de posología la orientación de suspender el medicamento cuando no hay respuesta clínica en las indicaciones que así lo amerite.

3.4.2.6 OPDIVO® 40mg/4mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20241117244
Fecha : 14/05/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:
Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241117244 el interesado solicita modificaciones de indicaciones, para nivolumab (Opdivo® 40 mg/4 mL) para adicionar la indicación Carcinoma Urotelial: *"… en combinación con cisplatino y gemcitabina, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico".*

Así mismos solicita modificación de dosificación y reacciones adversas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Como soporte clínico principal allega información del estudio NCT03036098 (CheckMate – 901), fase 3, abierto, aleatorizado que comparó la administración de nivolumab combinado con ipilimumab o con quimioterapia estándar de atención, versus quimioterapia estándar de atención en participantes con cáncer urotelial (CU) metastásico o irresecable no tratado previamente.

El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años con CU de alto grado, independiente del compromiso en vejiga, uréter o uretra, elegibles para recibir cisplatino. Fueron sólo 2 grupos de estratificación por la presencia de metástasis hepáticas y la expresión de PD-L1.

El tratamiento inicial para ambos grupos incluía 6 ciclos de quimioterapia con cisplatino gemcitabina, en caso de alguna contraindicación para continuar con cisplatino, se podía cambiar a carboplatino para poder completar los 6 ciclos propuestos. En el brazo experimental se adicionó nivolumab 360 mg cada 4 semanas por un tiempo máximo de 2 años. El grupo control sólo recibió quimioterapia y a la progresión podía recibir los tratamientos disponibles incluida inmunoterapia.

Se aleatorizaron 608 sujetos y se trataron 304 en el grupo de nivo + SOC (standard of care Gemcitabine-Cisplatin); y 288 en el grupo de SOC.

Como resultado se informa que se encontró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (SG) en favor del grupo de intervención con un Hazard Ratio (HR) de 0.78 (IC95% 0.63 a 0.96); con medianas de supervivencia de 21.7 meses (IC95% 18.6 a 26.4) en el grupo nivolumab comparado con 18.9 meses (IC95% 14.7 a 22.4) en el grupo de sólo quimioterapia.

El segundo desenlace principal evaluado fue la sobrevida libre de progresión (SLP), en la que también se encontró diferencia estadísticamente significativa, siendo mayor en el grupo tratado con nivolumab con un HR: 0.72 (IC95% 0.59 a 0.88); con mediana de sobrevida libre de progresión de 7.9 meses (IC95%: 7.6 a 9.5) en el grupo que recibió nivolumab comparado con 7.6 meses (IC95% 6.1 a 7.8) en el grupo control.
Durante los primeros 6 ciclos de quimioterapia la progresión ocurrió en el 6.6% de pacientes en el grupo intervención y 17.4% en el grupo control.
Como evaluación de calidad de vida el desenlace exploratorio fue la toxicidad y el resultado de aquellas toxicidades clínicamente importantes fueron similares en ambos grupos cada uno con 1 caso de toxicidades grado 5. Las toxicidades que causaron discontinuación ocurrieron en el 21.1% de pacientes en el grupo nivolumab y 17.4% en el grupo control y de estos fueron grado 3 en el 11.2% en el grupo nivolumab y 7.6% en el grupo control. Los puntajes en las evaluaciones de calidad de vida fueron estables en ambos grupos sin cambios significativos a la semana 16.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que justifique el balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que lo allegado (NCT03036098, CheckMate – 901) muestra que la diferencia en SG fue modesta y

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

la frecuencia de eventos adversos serios en el grupo que recibió nivolumab fue del 61.8% vs 51.7% en el grupo control.

3.4.2.7 OPDIVO® 100mg/10mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20241117250
Fecha : 14/05/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:
Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241117250 el interesado solicita modificaciones de indicaciones, para nivolumab (Opdivo® 100 mg/10 mL) para adicionar la indicación Carcinoma Urotelial: *"… en combinación con cisplatino y gemcitabina, está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma urotelial irresecable o metastásico".*

Así mismos solicita modificación de dosificación y reacciones adversas

Como soporte clínico principal allega información del estudio NCT03036098 (CheckMate – 901), fase 3, abierto, aleatorizado que comparó la administración de nivolumab combinado con ipilimumab o con quimioterapia estándar de atención, versus quimioterapia estándar de atención en participantes con cáncer urotelial (CU) metastásico o irresecable no tratado previamente.

El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años con CU de alto grado, independiente del compromiso en vejiga, uréter o uretra, elegibles para recibir cisplatino. Fueron sólo 2 grupos de estratificación por la presencia de metástasis hepáticas y la expresión de PD-L1.

El tratamiento inicial para ambos grupos incluía 6 ciclos de quimioterapia con cisplatino gemcitabina, en caso de alguna contraindicación para continuar con cisplatino, se podía cambiar a carboplatino para poder completar los 6 ciclos propuestos. En el brazo experimental se adicionó nivolumab 360 mg cada 4 semanas por un tiempo máximo de 2 años. El grupo control sólo recibió quimioterapia y a la progresión podía recibir los tratamientos disponibles incluida inmunoterapia.

Se aleatorizaron 608 sujetos y se trataron 304 en el grupo de nivo + SOC (standard of care Gemcitabine-Cisplatin); y 288 en el grupo de SOC.
Como resultado se informa que se encontró diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (SG) en favor del grupo de intervención con un Hazard Ratio (HR) de 0.78 (IC95% 0.63 a 0.96); con medianas de supervivencia de 21.7 meses (IC95% 18.6 a 26.4) en el grupo nivolumab comparado con 18.9 meses (IC95% 14.7 a 22.4) en el grupo de sólo quimioterapia.

El segundo desenlace principal evaluado fue la sobrevida libre de progresión (SLP), en la que también se encontró diferencia estadísticamente significativa, siendo mayor en el grupo tratado con nivolumab con un HR: 0.72 (IC95% 0.59 a 0.88); con mediana de sobrevida libre de progresión de 7.9 meses (IC95%: 7.6 a 9.5) en el grupo que recibió nivolumab comparado con 7.6 meses (IC95% 6.1 a 7.8) en el grupo control.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Durante los primeros 6 ciclos de quimioterapia la progresión ocurrió en el 6.6% de pacientes en el grupo intervención y 17.4% en el grupo control.

Como evaluación de calidad de vida el desenlace exploratorio fue la toxicidad y el resultado de aquellas toxicidades clínicamente importantes fueron similares en ambos grupos cada uno con 1 caso de toxicidades grado 5. Las toxicidades que causaron discontinuación ocurrieron en el 21.1% de pacientes en el grupo nivolumab y 17.4% en el grupo control y de estos fueron grado 3 en el 11.2% en el grupo nivolumab y 7.6% en el grupo control. Los puntajes en las evaluaciones de calidad de vida fueron estables en ambos grupos sin cambios significativos a la semana 16.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que justifique el balance beneficio-riesgo, teniendo en cuenta que lo allegado (NCT03036098, CheckMate – 901) muestra que la diferencia en SG fue modesta y la frecuencia de eventos adversos serios en el grupo que recibió nivolumab fue del 61.8% vs 51.7% en el grupo control.

3.4.2.8 OPDIVO® 40 mg/4mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20241145684
Fecha : 13/06/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:
Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nivolumab (Opdivo®) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241145684 el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas, para de Nivolumab (Opdivo® 40 mg/4 mL), para incluir la indicación NSCLC: *"… en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la resección quirúrgica, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC resecable"*.

Para el trámite se allega información del Estudio NCT04025879 CheckMate – 77T, fase 3, doble ciego, aleatorizado de quimioterapia neoadyuvante más nivolumab versus quimioterapia neoadyuvante más placebo, seguido de resección quirúrgica y tratamiento adyuvante con nivolumab o placebo para participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable en estadios II a IIIB.
En el estudio se aleatorizaron los pacientes en proporción 1:1 (452 individuos), se evaluó la eficacia de Nivolumab como tratamiento perioperatorio, administrando junto a quimioterapia de forma neodayuvante por 4 ciclos, seguido por cirugía y posteriormente de forma adyuvante por 1 año, comparado con quimioterapia más placebo en la fase neoadyuvante y con placebo en la fase adyuvante, en pacientes con CPNM sin tratamientos previos, resecables, estadios II a IIIB (T3N2, según la 8ª edición de la clasificación TNM AJCC), sin mutaciones accionables en EGFR o ALK15.

Los pacientes se estratificaron por histología, estadio y expresión de PDL-1 (< 1% vs > 1%). La cirugía se realizó en las primeras 6 semanas tras recibir el último ciclo de tratamiento neoadyuvante y previa reestadificación radiológica. Después de la cirugía, en un periodo no mayor a 90 días, se inició el tratamiento adyuvante cuya duración planificada fue 1 año.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La mediana de la supervivencia libre de eventos no se alcanzó en el grupo nivolumab/quimioterapia en comparación con los 19.8 meses en el grupo de placebo/quimioterapia, que representa una diferencia del 42% de ganancia del grupo tratamiento (p=0.00025).

La tasa de supervivencia libre de eventos (EFS) a los 12 meses fue del 73% en el grupo que recibió nivolumab frente al 59% en el grupo placebo; mientras que la tasa de supervivencia libre de eventos a los 18 meses fue del 70% frente al 50% respectivamente. La diferencia fue mayor en los pacientes que cumplieron con el protocolo y recibieron cuatro (4) ciclos de quimioterapia más nivolumab neoadyuvante, para los que reciben menos de 4 ciclos la diferencia fue menor, tanto para EFS, como para la respuesta patológica completa (pCR).

El beneficio en la EFS de los pacientes que recibieron nivolumab/quimioterapia se ve en la mayoría de los subgrupos, sin embargo, el beneficio fue más pronunciado en pacientes con enfermedad en estadio III, aquellos con histología escamosa y aquellos cuyos tumores expresaron PD-L1≥1%. La supervivencia libre de eventos fue mayor en pacientes con una respuesta patológica completa.

En el momento del análisis intermedio de la EFS no se planificó un análisis formal para la SG (desenlace secundario). A partir del corte de datos clínicos (26-jul-2023), los resultados de SG no están maduros (se han notificado 88 eventos de SG).

La Sala encuentra que la evidencia presentada con base en el estudio clínico principal CheckMate-77T muestra un efecto en la variable subrogada sobrevida libre de eventos; sin embargo, los datos de sobrevida global son inmaduros, y se encuentra un incremento en los eventos adversos grados 3-4 asociados al tratamiento y no se reportan datos de efectos en calidad de vida; lo que hace incierto el balance beneficio-riesgo. Por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre y a precisar el grupo de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse. Asimismo, presentar información sobre el beneficio adicional de la terapia adyuvante, dado que existe evidencia que la sola terapia neoadyuvante con nivolumab podría ser suficiente (CheckMate-816).

3.4.2.9 OPDIVO® 100 mg/10mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20241157620
Fecha : 25/06/2024
Interesado : BRISTOL MYERS SQUIBB DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab (Opdivo®), los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia o en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico).

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
Nivolumab (Opdivo®) en combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

Nivolumab (Opdivo®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

Cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de la unión gastroesofágica o esofágica, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Nivolumab (Opdivo®) como monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Adenocarcinoma gástrico:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Mesotelioma pleural maligno:

Nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab, está indicado como tratamiento en primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno irresecable tipo histológico no epitelioide con expresión de PD-L1 en células tumorales ≥ 1%.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241157620 el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas, para de Nivolumab (Opdivo® 100 mg/10 mL), para incluir la indicación NSCLC: *"… en combinación con quimioterapia con doblete de platino como tratamiento neoadyuvante, seguido de nivolumab como monoterapia como tratamiento adyuvante después de la resección quirúrgica, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC resecable"*.

Para el trámite se allega información del Estudio NCT04025879 CheckMate – 77T, fase 3, doble ciego, aleatorizado de quimioterapia neoadyuvante más nivolumab versus

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

quimioterapia neoadyuvante más placebo, seguido de resección quirúrgica y tratamiento adyuvante con nivolumab o placebo para participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas resecable en estadios II a IIIB.

En el estudio se aleatorizaron los pacientes en proporción 1:1 (452 individuos), se evaluó la eficacia de Nivolumab como tratamiento perioperatorio, administrando junto a quimioterapia de forma neodayuvante por 4 ciclos, seguido por cirugía y posteriormente de forma adyuvante por 1 año, comparado con quimioterapia más placebo en la fase neoadyuvante y con placebo en la fase adyuvante, en pacientes con CPNM sin tratamientos previos, resecables, estadios II a IIIB (T3N2, según la 8ª edición de la clasificación TNM AJCC), sin mutaciones accionables en EGFR o ALK15.

Los pacientes se estratificaron por histología, estadio y expresión de PDL-1 (< 1% vs > 1%). La cirugía se realizó en las primeras 6 semanas tras recibir el último ciclo de tratamiento neoadyuvante y previa reestadificación radiológica. Después de la cirugía, en un periodo no mayor a 90 días, se inició el tratamiento adyuvante cuya duración planificada fue 1 año.

La mediana de la supervivencia libre de eventos no se alcanzó en el grupo nivolumab/quimioterapia en comparación con los 19.8 meses en el grupo de placebo/quimioterapia, que representa una diferencia del 42% de ganancia del grupo tratamiento (p=0.00025).

La tasa de supervivencia libre de eventos (EFS) a los 12 meses fue del 73% en el grupo que recibió nivolumab frente al 59% en el grupo placebo; mientras que la tasa de supervivencia libre de eventos a los 18 meses fue del 70% frente al 50% respectivamente. La diferencia fue mayor en los pacientes que cumplieron con el protocolo y recibieron cuatro (4) ciclos de quimioterapia más nivolumab neoadyuvante, para los que reciben menos de 4 ciclos la diferencia fue menor, tanto para EFS, como para la respuesta patológica completa (pCR).

El beneficio en la EFS de los pacientes que recibieron nivolumab/quimioterapia se ve en la mayoría de los subgrupos, sin embargo, el beneficio fue más pronunciado en pacientes con enfermedad en estadio III, aquellos con histología escamosa y aquellos cuyos tumores expresaron PD-L1≥1%. La supervivencia libre de eventos fue mayor en pacientes con una respuesta patológica completa.

En el momento del análisis intermedio de la EFS no se planificó un análisis formal para la SG (desenlace secundario). A partir del corte de datos clínicos (26-jul-2023), los resultados de SG no están maduros (se han notificado 88 eventos de SG).

La Sala encuentra que la evidencia presentada con base en el estudio clínico principal CheckMate-77T muestra un efecto en la variable subrogada sobrevida libre de eventos; sin embargo, los datos de sobrevida global son inmaduros, y se encuentra un incremento en los eventos adversos grados 3-4 asociados al tratamiento y no se reportan datos de efectos en calidad de vida; lo que hace incierto el balance beneficio-

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

riesgo. Por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre y a precisar el grupo de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse. Asimismo, presentar información sobre el beneficio adicional de la terapia adyuvante, dado que existe evidencia que la sola terapia neoadyuvante con nivolumab podría ser suficiente (CheckMate-816).

3.4.2.10 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241149483
Fecha : 18/06/2024
Interesado : MERCK SHARP & DOHME CORP.

Composición: Pembrolizumab 100 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

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

• Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.
Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):
• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

• Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

• Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

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

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

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

Cáncer Esofágico
• Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10.

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

• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.
Cáncer Colorrectal CRC:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

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

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

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

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 032024, Revisión 07-mayo-2024 allegado mediante radicado 20241149483

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- IPP Versión 032024, Revisión 07-mayo-2024 allegada mediante radicado 20241149483

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149483, se solicita modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas; asimismo, aprobación de inserto Versión 032024, Revisión 07-mayo-2024 e IPP Versión 032024, Revisión 07-mayo-2024 allegados mediante Radicado 20241149483 para pembrolizumab (Keytruda®) solución inyectable 100 mg.

El interesado allega como soporte el estudio NCT02784171 (KEYNOTE-483), un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, de fase 2/3, en participantes con mesotelioma pleural maligno (MPM) que reciben tratamiento de primera línea para enfermedad avanzada y/o metastásica irresecable. El estudio incluyó un total de 440 participantes, distribuidos en dos grupos: 222 pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (cisplatino o carboplatino con pemetrexed) y 218 pacientes en el grupo de quimioterapia sola. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (OS). Entre los objetivos secundarios se incluyeron la supervivencia libre de progresión (PFS), la tasa de respuesta objetiva (ORR), el tiempo hasta el deterioro (TTD) medido mediante la puntuación GHS/QoL, y la tolerabilidad del tratamiento.

En cuanto a los resultados de supervivencia global (OS): En el análisis final, la mediana de OS fue de 17.3 meses (IC 95%: 14.4–21.3) para el grupo de pembrolizumab más quimioterapia, frente a 16.1 meses (IC 95%: 13.1–18.2) para el grupo de quimioterapia sola. El hazard ratio (HR) fue de 0.79 (IC 95%: 0.64–0.98; valor p: 0.0162; valor p unilateral límite: 0.0204). En el análisis por subgrupos, la mejora fue numéricamente más prominente en el subtipo no epitelioide (HR: 0.57 [IC 95%: 0.36–0.89]) en comparación con el subtipo epitelioide (HR: 0.89 [IC 95%: 0.70–1.13]). El interesado señala que estos resultados deben interpretarse con cautela debido al pequeño tamaño muestral y al bajo número de eventos de OS en algunos subgrupos.

En lo referente a los resultados de supervivencia libre de progresión (PFS): La mediana de PFS fue de 7.1 meses (IC 95%: 6.9–8.1) para el grupo de pembrolizumab más quimioterapia, y de 7.1 meses (IC 95%: 6.8–7.7) para el grupo de quimioterapia sola. El HR fue de 0.80 (IC 95%: 0.65–0.99; valor p: 0.0194). El subtipo no epitelioide mostró una mejora más marcada (HR: 0.47 [IC 95%: 0.29–0.77]) frente al subtipo epitelioide (HR: 0.92 [IC 95%: 0.73–1.17]).

Otros desenlaces arrojaron que en lo atinente a la tasa de respuesta objetiva (ORR): La ORR confirmada fue mayor en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia (52.3% [IC 95%: 45.5–59.0]) frente a la quimioterapia sola (28.9% [IC 95%: 23.0–35.4]). Asimismo, en la duración de la respuesta (DOR): La mediana de DOR fue de 6.9 meses para la combinación con pembrolizumab y de 6.8 meses para la quimioterapia sola.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Los análisis de calidad de vida mostraron que las tasas de finalización y cumplimiento de los cuestionarios EORTC QLQ-C30/LC13 fueron similares entre los grupos: Finalización: 99.1% (pembrolizumab + quimioterapia) vs. 99.5% (quimioterapia sola); Cumplimiento: 99.5% vs. 100.0 %, respectivamente.

Las puntuaciones basales de GHS/QoL, funcionamiento físico y síntomas relacionados con la enfermedad (disnea, dolor torácico, tos) fueron comparables entre los grupos. No se observaron diferencias sustanciales ni clínicamente significativas en los cambios promedio de las puntuaciones de calidad de vida entre los grupos a la semana 15.

En cuanto a aspectos de seguridad, los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento, incluidos los de grado 3 a 5, fueron más frecuentes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia. EA de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento ocurrieron en: 27% de los pacientes del grupo de pembrolizumab (60 de 222) y 15% del grupo de quimioterapia sola (32 de 211).

La interrupción de cualquier intervención del estudio debido a uno o más eventos adversos graves (SAE) o EA relacionados con el fármaco se reportó en: 34.4% de los participantes del grupo de pembrolizumab más quimioterapia y 17.2% del grupo de quimioterapia sola.

La Sala considera que, si bien se observa una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global, esta es clínicamente modesta y se acompaña de un incremento considerable en la toxicidad, sin evidencia de beneficio en los análisis de calidad de vida con respecto al brazo comparador de quimioterapia sola. Por tanto, persiste incertidumbre sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento en la indicación propuesta.

Por lo anterior, y dado que el efecto en SG en el grupo total es derivado del observado en el subgrupo con histología no epitelioide, a pesar de este ser el 21.6% de la muestra, la Sala recomienda aprobar la indicación así:

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable tipo histológico no epitelioide en estado funcional ECOG de 0 a 1.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de a referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).**
- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.**

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable tipo histológico no epitelioide en estado funcional ECOG de 0 a 1.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

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

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

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

Cáncer Esofágico

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

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

Carcinoma de células renales (RCC)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.**

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

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

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

General

Selección de Pacientes
Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (*ver Indicaciones*).

Dosis Recomendada
Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (Keytruda®) en adultos es:

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

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

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, pembrolizumab (Keytruda®) debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis
No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab (Keytruda®). Suspender o descontinuar pembrolizumab (Keytruda®) para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.
Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas (ver Advertencias y Precauciones)

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida	Descontinuar

	(Grados 3 o 4)	**permanentemente**
Endocrinopatías Inmunomediadas	**Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.**
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	**Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1***
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	**Descontinuar permanentemente**
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	**Descontinuar permanentemente**
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	**Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1***
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	**Descontinuar permanentemente**
Otras reacciones adversas inmunomediadas	**Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1***
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	**Descontinuar permanentemente**
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	**Descontinuar permanentemente**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Reacciones relacionadas con la infusión	**Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)**	**Descontinuar permanentemente**

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

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

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

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib:

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

- **Si ALT o AST ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto pembrolizumab (Keytruda®) como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.**

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

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RCC	**20 mg oral una vez al día**	**14 mg oral una vez al día**	**10 mg oral una vez al día**	**8 mg oral una vez al día**

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

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

Preparación y Administración:

- **Proteger de la luz. No congelar. No agitar.**
- **Espere a que el vial de pembrolizumab (Keytruda®) alcance la temperatura ambiente.**
- **Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.**
- **Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. Pembrolizumab (Keytruda®) es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.**
- **Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de pembrolizumab (Keytruda®) y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.**
- **No congelar la solución para infusión.**
- **El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de pembrolizumab (Keytruda®) se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de pembrolizumab (Keytruda®) también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de pembrolizumab (Keytruda®) hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.**
- **Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.**
- **No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.**
- **Desechar cualquier porción no utilizada del vial.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Pacientes Pediátricos
No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de pembrolizumab (Keytruda®) en niños menores de 18 años de edad.

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

Insuficiencia Renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:
Pembrolizumab (Keytruda®) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Neumonitis inmunomediada

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

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*).

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

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Nefritis inmunomediada

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender pembrolizumab (Keytruda®) en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente pembrolizumab (Keytruda®) en caso de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) (*Ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

Endocrinopatías inmunomediadas

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

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

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

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

Reacciones cutáneas graves

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

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

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

Reacciones adversas relacionadas con transplantes
El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). El tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

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

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

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

Uso en poblaciones específicas:
Embarazo
No existen datos sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab (Keytruda®); sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

y pembrolizumab (Keytruda®) es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab (Keytruda®) tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab (Keytruda®) no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) y al menos durante 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®).

Madres Lactantes
Se desconoce si pembrolizumab (Keytruda®) es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de descontinuar la lactancia o descontinuar pembrolizumab (Keytruda®), teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de pembrolizumab (Keytruda®) para la madre.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de pembrolizumab (Keytruda®) se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Pembrolizumab (Keytruda®) fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.
Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:
Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*** En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.**
† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.
‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.
§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con pembrolizumab (Keytruda®) 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

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

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

Colitis: **La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la descontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.**
Hepatitis: **La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

meses). La hepatitis condujo a la descontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

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

Otros eventos adversos

Melanoma

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

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

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

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

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

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurren en ≥ 10% de los pacientes con Melanoma tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y con una Incidencia mayor que en el brazo de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Quimioterapia (Diferencia entre brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

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

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

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

*Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Terapia Combinada

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Diarrea	**31**	**5**	**21**	**3.0**
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	**27**	**16**	**24**	**12**
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	**20**	**1.7**	**11**	**1.5**

***Clasificado por NCI CTCAE v4.03**

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable
Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

Otros tipos de Cáncer

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

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

Mesotelioma pleural maligno (MPM)
Entre los 241 pacientes con MPM tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-483, los eventos adversos fueron generalmente similares a los que ocurrieron en otros pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

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

Cáncer de Cérvix

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

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

Carcinoma de Células Renales
En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)
Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

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

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)
La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que ocurrieron en ≥20% de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Sunitinib (Diferencia entre Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grados 3-4 (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grados 3-4 (%)**
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	**61**	**10**	**49**	**5**
Náusea	**36**	**2.6**	**33**	**0.6**
Vómito	**26**	**3.4**	**20**	**1.5**
Estreñimiento	**25**	**0.9**	**19**	**0**
Dolor abdominal	**21**	**2.0**	**8**	**0.9**
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	**55**	**28**	**41**	**19**
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	**47**	**1.4**	**26**	**0**
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	**40**	**4.0**	**31**	**1.5**
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	**30**	**0**	**4.1**	**0**
Exámenes				
Disminución de peso	**30**	**8**	**9**	**0.3**
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	**30**	**8**	**13**	**2.9**
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	**27**	**3.7**	**14**	**0.6**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	**28**	**1.4**	**15**	**0.3**
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	**23**	**0.6**	**16**	**0.9**

***Calificado por NCI CTCAE v4.03**

<u>Carcinoma Endometrial</u>

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

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en ≥20% de pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron doxorrubicina o paclitaxel (Diferencia entre brazos de ≥5% [Todos los grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
Eventos Adversos*	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

***La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.**
†Calificado por NCI CTCAE v4.03
‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

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

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Carcinoma del tracto biliar

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

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

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

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

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.2.11 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20241149595
Fecha : 18/06/2024
Interesado : MERCK SHARP & DOHME CORP.

Composición: Pembrolizumab 100mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

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

• Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):
• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

• Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

• Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

• Pembrolizumab (Keytruda®), como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

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

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

Cáncer Esofágico
• Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10.

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

• Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Cáncer Colorrectal CRC:
Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) determinado por una prueba validada.

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado en monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

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

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

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

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 042025, Revisión 03-Feb-2025 allegado mediante radicado 20241149595
- IPP Versión 042025, Revisión 03-Feb-2025 allegada mediante radicado 20241149595

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149595, se solicita modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario y reacciones adversas; asimismo, aprobación de inserto Versión 042025, Revisión 03-Feb-2025 y la información para prescribir Versión 042025, Revisión 03-Feb-2025 allegados mediante Radicado 20241149595 para pembrolizumab (Keytruda®) solución inyectable 100 mg.

Como soporte, el interesado allega el estudio clínico NCT04223856 (KEYNOTE-A39), un ensayo de fase 3, global, abierto y aleatorizado, que examinó la eficacia y seguridad de

enfortumab vedotin y pembrolizumab en comparación con la quimioterapia basada en platino en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico no tratado previamente. El estudio incluyó un total de 886 pacientes, de los cuales 442 fueron aleatorizados al grupo de enfortumab vedotin más pembrolizumab y 444 al grupo de quimioterapia estándar (cisplatino o carboplatino más gemcitabina).

La mediana de seguimiento para la supervivencia fue de 17.2 meses. La supervivencia libre de progresión (PFS) fue mayor en el grupo de enfortumab vedotin más pembrolizumab que en el grupo de quimioterapia (mediana: 12.5 meses frente a 6.3 meses; hazard ratio [HR] para progresión o fallecimiento: 0.45; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.38 a 0.54; p < 0.001).

Asimismo, la supervivencia global (OS) fue superior en el grupo de enfortumab vedotin más pembrolizumab (mediana: 31.5 meses) en comparación con el grupo de quimioterapia (mediana: 16.1 meses; HR para fallecimiento: 0.47; IC del 95%: 0.38 a 0.58; p < 0.001).

La tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada por revisión central independiente (BICR) fue del 67.7% (IC del 95%: 63.1 a 72.1) en el brazo de enfortumab vedotin más pembrolizumab, frente al 44.4% (IC del 95%: 39.7 a 49.2) en el brazo de quimioterapia. Según la estimación de Kaplan-Meier, el 85.9% y el 67.3% de los que respondieron en el grupo de enfortumab vedotin más pembrolizumab tuvieron una duración de respuesta (DOR) de ≥ 6 y ≥ 12 meses, respectivamente, en comparación con el 60.6% y el 35.2% en el grupo de quimioterapia.

La mediana del número de ciclos fue de 12 (rango: 1 a 46) en el grupo de enfortumab vedotin más pembrolizumab y de 6 (rango: 1 a 6) en el grupo de quimioterapia. Al inicio del estudio, la puntuación media de calidad de vida global fue de 62.44 en el brazo de enfortumab vedotin más pembrolizumab y de 60.31 en el brazo de quimioterapia. Las puntuaciones medias del dominio funcional fueron de 70 o más en ambos brazos de tratamiento.

Según las puntuaciones medias de los síntomas iniciales, el dolor, la fatiga y el insomnio fueron los síntomas más molestos al inicio del estudio en ambos grupos. Se presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior en el 55.9% de los pacientes del grupo de enfortumab vedotin más pembrolizumab y en el 69.5% de los del grupo de quimioterapia.

La Sala considera que el tratamiento con enfortumab vedotin más pembrolizumab demuestra un perfil de eficacia superior y una tolerabilidad aceptable en comparación con la quimioterapia estándar, lo que sustenta un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación propuesta. Por tanto, recomienda aprobar la indicación así:

Carcinoma Urotelial

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- **<u>Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con enfortumab vedotina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en estado funcional ECOG de 0 a 2.</u>**

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

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Nuevas Indicaciones:

Melanoma

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab (Keytruda®).

- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC resecable en estadio II, IIIA o IIIB (T3-4N2) cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% de PPT, en combinación con quimioterapia basada en platino como tratamiento neoadyuvante, continuando luego como monoterapia en el tratamiento adyuvante.**

Mesotelioma pleural maligno (MPM)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con mesotelioma pleural maligno (MPM) avanzado o metastásico irresecable tipo histológico no epitelioide en estado funcional ECOG de 0 a 1.**

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC)

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

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH)

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

Carcinoma Urotelial

- **Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con enfortumab vedotina está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en estado funcional ECOG de 0 a 2.**

Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

(UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.

Cáncer Esofágico

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

Cáncer Colorrectal (CRC)

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

Carcinoma del tracto biliar (BTC):

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

Carcinoma de células renales (RCC)

- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.**
- **Pembrolizumab (Keytruda®), como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con RCC con riesgo de recurrencia intermedio-alto o alto después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas, cuyas células tumorales expresan PDL-1 mayor o igual a 1%.**

Cáncer de Cérvix

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

Carcinoma Endometrial

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

Cáncer de mama triple negativo (TNBC)

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

Dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes
Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1, o estatus tumoral de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR), evaluaciones que deberán realizarse utilizando una prueba validada (*ver Indicaciones*).

Dosis Recomendada
Pembrolizumab (Keytruda®) es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de pembrolizumab (Keytruda®) en adultos es:

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

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

Para los pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

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

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

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, pembrolizumab (Keytruda®) debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante de NSCLC resecable, los pacientes deben ser tratados con pembrolizumab (Keytruda®) neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 12 semanas o hasta la progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido de tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia durante 39 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Modificaciones de la dosis
No se recomiendan reducciones de dosis de pembrolizumab (Keytruda®). Suspender o descontinuar pembrolizumab (Keytruda®) para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

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

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías Inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes Con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA®.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes Con RCC tratados con terapia de combinación con	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

axitinib, Consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	**Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento Con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana**	**Descontinuar permanentemente**
Reacciones Cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	**Reacciones Cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1***
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN Confirmados	**Descontinuar permanentemente**
Otras reacciones adversas inmunomediadas	**Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)**	**Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1***
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	**Descontinuar permanentemente**
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	**Descontinuar permanentemente**
Reacciones relacionadas con la infusión	**Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)**	**Descontinuar permanentemente**

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

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

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

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib:

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- **Si ALT o AST ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto pembrolizumab (Keytruda®) como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.**

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

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

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

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

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

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

Preparación y Administración:
- **Proteger de la luz. No congelar. No agitar.**
- **Espere a que el vial de pembrolizumab (Keytruda®) alcance la temperatura ambiente.**
- **Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Pacientes Pediátricos
No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de pembrolizumab (Keytruda®) en niños menores de 18 años de edad.

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

Insuficiencia Renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab (Keytruda®) no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Contraindicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Precauciones y advertencias:

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

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender pembrolizumab (Keytruda®) y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución gradual de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos.
Reiniciar pembrolizumab (Keytruda®) si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, descontinuar pembrolizumab (Keytruda®) permanentemente (*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*).

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

Colitis inmunomediada
Se ha reportado colitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Hepatitis inmunomediada
Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente*).

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

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

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben pembrolizumab (Keytruda®) (*ver Reacciones Adversas*). Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

insulina para la diabetes tipo 1 y suspender pembrolizumab (Keytruda®) en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

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

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

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

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Reacciones adversas relacionadas con transplantes
El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®). El tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

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

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

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

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Interacciones:

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

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

Uso en poblaciones específicas:

Embarazo
No existen datos sobre el uso de pembrolizumab (Keytruda®) en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de reproducción animal con pembrolizumab (Keytruda®); sin embargo, se ha demostrado que el bloqueo de la señalización PD-L1, en modelos murinos de gestación, afecta la tolerancia al feto y resulta en un aumento de pérdidas fetales. Estos resultados indican un riesgo potencial, con base en su mecanismo de acción, que la administración de pembrolizumab (Keytruda®) durante el embarazo pudiera causar daño fetal, incluyendo aumento de las tasas de aborto o nacimiento de fetos muertos. Se sabe que la IgG4 (inmunoglobulina) humana cruza la barrera placentaria y pembrolizumab (Keytruda®) es una IgG4; por tanto, el pembrolizumab (Keytruda®) tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Pembrolizumab (Keytruda®) no se recomienda durante el embarazo, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz durante el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda®) y al menos durante 4 meses después de la última dosis de pembrolizumab (Keytruda®).

Madres Lactantes
Se desconoce si pembrolizumab (Keytruda®) es secretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se secretan en la leche humana, se debe tomar una decisión de descontinuar la lactancia o descontinuar pembrolizumab (Keytruda®), teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de pembrolizumab (Keytruda®) para la madre.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La seguridad de pembrolizumab (Keytruda®) se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Pembrolizumab (Keytruda®) fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®). De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones]:
Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®).

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis‡	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

*** En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grados 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.**
† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.
‡ En estudios individuales de pacientes con NSCLC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia (n total = 2022), la incidencia de neumonitis (todos los grados) varió de 3.8% a 8.3%. En pacientes con cHL tratados con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

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

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

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

Colitis: **La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la descontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 15 (0.5%) pacientes. La colitis se resolvió en 41 pacientes.**
Hepatitis: **La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la descontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) en 6 (0.2%) pacientes. La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.**

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

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-006. Los eventos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

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

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

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

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	**Todos los Grados (%)**	**Grados 3-4* (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grados 3-4* (%)**
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	**13**	**2**	**8**	**1**
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	**25**	**0**	**8**	**0**
Salpullido	**13**	**0**	**8**	**0**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	**11**	**3**	**5**	**1**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	**15**	**1**	**10**	**1**

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

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

Melanoma Resecado

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

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

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

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

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

***Clasificado por NCI CTCAE v4.03**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Terapia Combinada

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

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

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

***Clasificado por NCI CTCAE v4.03**

Terapia neoadyuvante y adyuvante para NSCLC resecable

Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC resecable que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia que contenía platino, administrados como tratamiento neoadyuvante y continuando como tratamiento adyuvante de monoterapia en KEYNOTE-671, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes en otros ensayos clínicos en todos los tipos de tumores que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia.

<u>Otros tipos de Cáncer</u>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

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

Mesotelioma pleural maligno (MPM)
Entre los 241 pacientes con MPM tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-483, los eventos adversos fueron generalmente similares a los que ocurrieron en otros pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino.

Carcinoma urotelial
Entre los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que recibieron KEYTRUDA® más enfortumab vedotina, los eventos adversos fueron generalmente similares a los observados en pacientes que recibieron KEYTRUDA® o enfortumab vedotina como monoterapia. La incidencia de erupción maculopapular con la combinación fue de 36% en todos los Grados (10% Grados 3-4), que es mayor que la observada con KEYTRUDA® en monoterapia.

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

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

Cáncer Esofágico

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

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

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

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

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

	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grados 3-4 (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grados 3-4 (%)**
Trastornos Gastrointestinales				

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Diarrea	**61**	**10**	**49**	**5**
Náusea	**36**	**2.6**	**33**	**0.6**
Vómito	**26**	**3.4**	**20**	**1.5**
Estreñimiento	**25**	**0.9**	**19**	**0**
Dolor abdominal	**21**	**2.0**	**8**	**0.9**
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	**55**	**28**	**41**	**19**
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	**47**	**1.4**	**26**	**0**
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	**40**	**4.0**	**31**	**1.5**
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	**30**	**0**	**4.1**	**0**
Exámenes				
Disminución de peso	**30**	**8**	**9**	**0.3**
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	**30**	**8**	**13**	**2.9**
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Salpullido	**27**	**3.7**	**14**	**0.6**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	**28**	**1.4**	**15**	**0.3**
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	**23**	**0.6**	**16**	**0.9**

***Calificado por NCI CTCAE v4.03**

Carcinoma Endometrial

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

Tabla 9: Eventos Adversos que ocurrieron en ≥20% de pacientes que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron doxorrubicina o paclitaxel (Diferencia entre brazos de ≥5% [Todos los grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

	Pembrolizumab (Keytruda®) + lenvatinib n=406		**Doxorrubicina o paclitaxel n=388**	
Eventos Adversos*	**Todos los Grados† (%)**	**Grados 3-4 (%)**	**Todos los Grados† (%)**	**Grados 3-4 (%)**
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	**64**	**37.9**	**5.2**	**2.3**
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	**57**	**1.2**	**0.8**	**0**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	**54**	**8**	**20**	**2.1**
Náusea	**50**	**3.4**	**46**	**1.3**
Vómito	**37**	**2.7**	**21**	**2.3**
Dolor abdominal	**20**	**2.5**	**14**	**1.3**
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	**45**	**8‡**	**21**	**0.5**
Análisis				
Disminución de peso	**34**	**10**	**6**	**0.3**
Incremento en ALT	**21**	**4.6**	**5**	**0.8**
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	**33**	**5**	**28**	**3.1**
Astenia	**24**	**6**	**24**	**3.9**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	**31**	**1.7**	**8**	**0**
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	**29**	**5**	**2.8**	**0.3**
Infecciones				
Infección del tracto urinario	**26**	**3.9**	**10**	**1.0**
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	**25**	**0.5**	**9**	**0.3**
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	**23**	**0**	**0.5**	**0**
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	**21**	**2.7**	**0.8**	**0**

***La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a pembrolizumab (Keytruda®) fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) comparado con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.**
†Calificado por NCI CTCAE v4.03
‡Se reportó un Grado 5 (0.2%).

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

Ocurrieron interrupciones de la dosis de pembrolizumab (Keytruda®), lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió pembrolizumab (Keytruda®) en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de pembrolizumab (Keytruda®) (≥2%) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%),

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

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

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

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

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

Carcinoma del tracto biliar

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

Experiencia postcomercialización

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema Nervioso: neuritis óptica

Sobredosis:

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

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

Adicionalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

Finalmente, la Sala aclara que la siguiente indicación aplica para enfortumab vedotina y recomienda que los titulares de registros sanitarios de medicamentos que contengan como principio activo enfortumab vedotina realicen el trámite correspondiente para incluir la indicación.

Carcinoma Urotelial

- **<u>Enfortumab vedotina, en combinación con pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en estado funcional ECOG de 0 a 2.</u>**

3.4.2.12 QDENGA® VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL DENGUE (ELABORADA CON VIRUS VIVOS, ATENUADOS)

Expediente : 20201965

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Radicado : 20241149617
Fecha : 18/06/2024
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Tras la reconstitución, 1 dosis (0,5 ml) contiene:
Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: ≥3,3 log10 UFP/dosis
Serotipo 2 del virus del dengue (vivo, atenuado) #: ≥2,7 log10 UFP/dosis
Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: ≥4,0 log10 UFP/dosis
Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado) *: ≥4,5 log10 UFP/dosis
*Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2
#Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante.
UFP: unidades formadoras de placa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Qdenga® está indicado como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la trasmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad del dengue causada por serotipos 1 y 2 del virus del dengue en individuos de entre 4 a 60 años de edad.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación embarazo y lactancia
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación Interacciones
- Inserto Versión CCDS V 5.0 de 11 de Marzo 2024 allegado mediante radicado 20241149617
- IPP Versión CCDS V 5.0 de 11 de Marzo 2024 allegada mediante radicado 20241149617

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149617 se solicita modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias, embarazo y lactancia, reacciones adversas e interacciones. Así mismo solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDS V 5.0 de 11 de Marzo 2024 allegados mediante Radicado 20241149617 para Serotipo 1 del virus del dengue (vivo, atenuado)*: ≥3,3 log10 UFP/dosis, Serotipo 2 del virus

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

del dengue (vivo, atenuado)#: ≥2,7 log10 UFP/dosis, Serotipo 3 del virus del dengue (vivo, atenuado)*: ≥4,0 log10 UFP/dosis, Serotipo 4 del virus del dengue (vivo, atenuado)*: ≥4,5 log10 UFP/dosis. *Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. Genes de las proteínas de superficie específicas del serotipo genomodificados para obtener la estructura fundamental del dengue tipo 2. #Producido en células Vero mediante tecnología de ADN recombinante. **UFP: unidades formadoras de placa, en polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable dosis por 0.5 ml (Qdenga®).

La vacuna tiene aprobada la siguiente indicación: *"… coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la trasmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad del dengue causada por serotipos 1 y 2 del virus del dengue en individuos de entre 4 a 60 años de edad"*.

La nueva indicación solicitada es: *"… **coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la trasmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad causada por el virus del dengue en individuos de entre 4 y 60 años de edad"***.

Las demás modificaciones consisten en cambios editoriales y actualización de información relacionada con la coadministración con vacuna VPH, posibilidad de falsos positivos en pruebas de dengue posterior a vacunación y riesgo de reacciones anafilácticas.

Como soporte clínico para la modificación de la indicación presenta el estudio que sirvió para la aprobación inicial y argumenta que el cambio en la indicación sirve *"… para evitar cualquier confusión con la interpretación por parte de los proveedores de atención de salud (PS) y organizaciones como la OPS y el público en general"*, ya que en los países donde ha sido aprobada no se ha incluido el texto que restringe los serotipos para los cuales se ha demostrado eficacia de la vacuna, que no es viable determinar el serotipo antes de la vacunación y que *"… Los datos acumulativos de ~4,5 años de seguimiento del ensayo de eficacia pivotal DEN-301 indican que no hay un aumento del riesgo de casos hospitalizados/graves de dengue causados por el DENV-3 o por el DENV-4".*

La argumentación presentada por el interesado no controvierte el concepto de la Sala en el sentido que no está demostrada eficacia de la vacuna para serotipos 3 y 4 en pacientes seronegativos y que en estos subgrupos de pacientes los datos puntuales para hospitalización o fiebre por dengue confirmado virológicamente tienen un valor negativo, si bien los intervalos de confianza son amplios y no hay significancia estadística; la Sala considera que esta información es importante para quienes toman decisiones sobre vacunación y es prudente que se resalte en el apartado de indicaciones.

La Sala reconoce la importancia de disminuir la posibilidad de confusión en la interpretación de las indicaciones, y a la vez la necesidad de claridad y transparencia en relación con la información disponible para la población general, prestadores y tomadores de decisiones; por lo anterior, recomienda que la indicación para la vacuna de la referencia sea: *" indicada como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

trasmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad causada por el virus del dengue en individuos entre 4 y 60 años de edad. No está demostrada la eficacia para prevenir dengue por serotipos 3 y 4 en pacientes seronegativos" **y aceptar las otras modificaciones solicitadas.**

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones

Qdenga® está indicada como coadyuvante a las medidas de prevención primaria de la trasmisión para disminuir la posibilidad de adquirir la enfermedad causada por el virus del dengue en individuos entre 4 y 60 años de edad. No está demostrada la eficacia para prevenir dengue por serotipos 3 y 4 en pacientes seronegativos.

Nueva dosificación y grupo etario
Personas de entre 4 y 60 años de edad en el momento de la primera inyección Qdenga® debe administrarse como una dosis de 0,5 ml en un cronograma de dos dosis (0 y 3 meses).
No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.
Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes ancianos
La seguridad y eficacia de Qdenga® en pacientes mayores de 60 años no ha sido establecida.

Pacientes pediátricos
La seguridad y la eficacia de Qdenga® en niños menores de 4 años a la fecha aún no se ha establecido.
Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 4.8, pero no es posible realizar ninguna recomendación sobre una posología.

Función renal deteriorada
No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Insuficiencia hepática
No se estableció la seguridad y eficacia de Qdenga® en esta población.

Método de administración
Tras la reconstitución completa de la vacuna liofilizada con diluyente (diluente), Qdenga® se debe administrar por vía subcutánea (SC) preferiblemente en la parte superior del brazo en la región del deltoides.

Qdenga® no debe inyectarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas u otros medicamentos parenterales.

Nuevas precauciones y advertencias

Anafilaxia

Se han reportado eventos de Anafilaxia poscomercialización
El tratamiento y la supervisión médica adecuada debería estar siempre disponible en caso de una reacción anafiláctica poco común después de la administración de la vacuna.

Revisión de la historia clínica

La vacunación debe estar precedida de una revisión de los antecedentes médicos (especialmente en relación con la vacunación previa y posibles reacciones de hipersensibilidad que se produzcan después de la vacunación).

Enfermedad concurrente

La vacunación con Qdenga® se pospondrá en sujetos que padezcan una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor, como un resfriado, no debe provocar un aplazamiento de la vacunación.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

No se puede obtener una respuesta inmunitaria protectora con Qdenga® en todos los vacunados contra todos los serotipos del virus del dengue y puede disminuir con el tiempo. Actualmente se desconoce si una falta de protección podría provocar un mayor grado de gravedad del dengue. Se recomienda continuar las medidas de protección personal contra las picaduras de mosquitos después de la vacunación. Las personas deben buscar atención médica si desarrollan síntomas de dengue o señales de advertencia de dengue.

No existen datos sobre el uso de Qdenga® en sujetos mayores de 60 años de edad, y los datos de pacientes con enfermedades medicas crónicas son escasos.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayo.

Mujeres en edad fértil

Igual que con otras vacunas elaboradas con virus vivos atenuados, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación.

Otros

Qdenga® no debe administrarse por vía intravascular, por vía intradérmica ni intramuscular.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Nueva información Embarazo y lactancia.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante al menos un mes después de la vacunación. Se debe aconsejar a las mujeres que tengan la intención de quedarse embarazadas retrasen la vacunación.

Embarazo

Los estudios con animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (véase la sección Datos de seguridad no clínicos).

Existen datos limitados del uso de Qdenga® en mujeres embarazadas. Estos datos no son suficientes para concluir sobre la ausencia de efectos potenciales de Qdenga® sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto y el desarrollo posnatal.

Qdenga® es una vacuna elaborada con virus vivos atenuados, por lo que Qdenga® está contraindicada durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones).

Lactancia

Se desconoce si Qdenga® se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

Qdenga® está contraindicada durante la lactancia (vea la sección Contraindicaciones).

Fertilidad

Los estudios con animales no indicaron ningún efecto perjudicial con respecto a la fertilidad femenina (véase la sección Datos de seguridad no clínicos). No se han realizado estudios específicos sobre la fertilidad en humanos.

Nuevas reacciones adversas

Estudios clínicos

En estudios clínicos, las reacciones notificadas con más frecuencia en sujetos de entre 4 y 60 años de edad fueron dolor en el sitio de la inyección (50 %), dolor de cabeza (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27%) malestar general (24 %), astenia (20 %) y fiebre (11%). Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de los 2 días posteriores a la inyección, fueron de severidad leve a moderada, tuvieron una duración corta (1 a 3 días) y fueron menos frecuentes después de la segunda inyección de Qdenga® que después de la primera inyección.

Viremia vacunal

En el estudio clínico DEN-205, se observó viremia transitoria de la vacuna después de la vacunación con TDV en el 49 % de los participantes del estudio que no habían estado infectados con dengue antes y en el 16 % de los participantes del estudio que habían estado infectados con dengue antes. La viremia de la vacuna generalmente comenzó en la segunda semana después de la primera inyección y tuvo una duración media de 4 días. La viremia vacunal se asoció con síntomas transitorios de leves a moderados, como dolor de

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

cabeza, artralgia, mialgia y erupción cutánea en algunos sujetos. La viremia de la vacuna se detectó raramente después de la segunda dosis.

Las pruebas de diagnóstico del dengue pueden ser positivas durante la viremia vacunal y no pueden usarse para distinguir la viremia de la vacuna de la infección por dengue de tipo salvaje.

Tabla tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas a Qdenga® obtenidas de estudios clínicos y la experiencia poscomercialización se muestran en la tabla a continuación.
El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en datos generados de estudios clínicos controlados con placebo y experiencia poscomercialización. El análisis combinado de los estudios clínicos que incluye a 14.627 participantes en el estudio de 4 a 60 años (13.839 niños y 788 adultos) que han sido vacunados con TDV. Esto incluyó un subconjunto de reactogenicidad de 3.830 participantes (3.042 niños y 788 adultos).

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia:
Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥de 1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Infrecuentes (≥de 1/10 000 a <1/1000)
Muy infrecuentes (<1/10 000)
No conocida: No puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

Tabla 1: Reacciones adversas a partir de estudios clínicos (de 4 a 60 años de edad) y experiencia Poscomercialización (de 4 años en adelante)

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior [a]
	Frecuentes	Nasofaringitis Faringoamigdalitis [b]
	Poco frecuentes	Bronquitis Rinitis
Trastornos del sistema inmune	No Conocida	Reacciones Anafilácticas [c]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito [d]
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad [d]
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza Somnolencia [d]
	Poco frecuentes	Mareos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Diarrea Nauseas Dolor abdominal Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción cutánea [e] Prutito [f] Urticaria
	Muy raros	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración		Dolor en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección Malestar Astenia Fiebre
	Frecuentes	Hinchazón en el lugar de la inyección Moretones en el lugar de la inyección [f] Prurito en el lugar de la inyección [f] Enfermedad similar a la influenza
	Poco frecuentes	Hemorragia en el lugar de la inyección [f] Fatiga [f] Decoloración en el sitio de inyección [f]

Las reacciones adversas incluidas como término preferente se basan en MedDRA, versión 24.0
[a] Incluye infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior
[b] Incluye faringoamigdalitis y amigdalitis
[c] Reacción adversa observada poscomercialización
[d] Recolectado en niños menores de 6 años de edad en estudios clínicos
[e] Incluye erupción, erupción vírica, erupción maculopapular, erupción pruriginosa
[f] Notificado en adultos en ensayos clínicos

Población pediátrica

Datos pediátricos en sujetos de 4 a 17 años de edad

Los datos de seguridad agrupados de los ensayos clínicos están disponibles para 13839 niños (9210 de 4 a 11 años y 4629 de 12 a 17 años). Esto incluye datos de reactogenicidad recopilados en 3042 niños (1865 de 4 a 11 años y 1177 de 12 a 17 años).

La frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños fueron coherentes con las de los adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en niños que en adultos fueron fiebre (11 % frente a 3 %), infección del tracto respiratorio superior (11 % frente a 3 %), nasofaringitis (6 % frente a 0,6 %), faringoamigdalitis (2 % frente a 0,3 %), y enfermedad similar a la influenza (1% versus 0.1%). Las reacciones adversas notificadas con menos frecuencia en niños que en adultos fueron eritema en el lugar de la inyección (2 % frente a 27 %), náuseas (0,03 % frente a 0,8 %) y artralgia (0,03 % frente a 1 %).

Las siguientes reacciones se recogieron en 357 niños menores de 6 años de edad vacunados con Qdenga®: disminución del apetito (17%), somnolencia (13%) e irritabilidad (12%).

Datos pediátricos en sujetos menores de 4 años de edad, es decir, fuera de la edad de la indicación

Se evaluó la reactogenicidad en sujetos menores de 4 años de edad en 78 sujetos que recibieron al menos una dosis de Qdenga®, de los cuales 13 sujetos recibieron el régimen de 2 dosis indicado. Las reacciones notificadas con una frecuencia muy común fueron irritabilidad (25 %), fiebre (17 %), dolor en el lugar de la inyección (17 %) y pérdida del apetito (15 %). Se informaron con frecuencia somnolencia (8 %) y eritema en el lugar de la inyección (3 %). No se observó hinchazón en el lugar de la inyección en los sujetos menores de 4 años de edad.

Nuevas interacciones

Para los pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas o hemoderivados que contengan inmunoglobulinas, como sangre o plasma, se recomienda esperar al menos 6 semanas, y preferiblemente 3 meses, tras finalizar el tratamiento antes de administrar Qdenga® para evitar la neutralización de los virus atenuados contenidos en la vacuna.

Qdenga® no debe administrarse a sujetos que estén recibiendo terapias inmunosupresoras como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos durante las 4 semanas anteriores a la vacunación (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Uso con otras vacunas

En caso de administrar Qdenga® al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, éstas se deben siempre administrar en diferente sitio de inyección.

Qdenga® puede ser administrada de manera concomitante con una vacuna contra la hepatitis A. La coadministración ha sido estudiada en adultos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Qdenga® puede ser administrada de forma concomitante con una vacuna contra la fiebre amarilla. En un estudio clínico en el que participaron aproximadamente 300 sujetos que recibieron Qdenga® de forma concomitante con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D, no hubo ningún efecto sobre la tasa de seroprotección contra la fiebre amarilla. Las respuestas de anticuerpos contra el dengue disminuyeron tras la administración concomitante de Qdenga® y la vacuna contra la fiebre amarilla 17D. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Qdenga® puede ser administrada de forma concomitante con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Esto se basa en los resultados de un ensayo cínico en el participaron 307 pacientes con edades entre 9 a 14 años, que recibieron Qdenga® y la vacuna 9vHPV en forma concomitante.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.2.13 BOTOX BTX-A® 50 U

Expediente : 20004997
Radicado : 20241149434
Fecha : 18/06/2024
Interesado : ABBVIE INC.

Composición: Cada vial contiene, ingrediente activo: *Clostridium botulinum* Tipo A complejo de neurotoxina 50 U (900kD).

Forma farmacéutica: Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.
Indicaciones:
Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:
Oftalmología:

- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:

- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional.

Urología:
- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:
- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:
- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:
- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Versión CCDS25 febrero 2024 allegado mediante radicado 20241159100.
- IPP Versión CCDS25 febrero 2024 allegado mediante radicado 20241159100.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149434 se solicita modificaciones de indicaciones, dosificación y reacciones adversas para el principio activo Clostridium boulinum toxina tipo A 50U (BOTOX ®). Asimismo, aprobación de inserto/IPP Versión CCDS25 febrero 2024 allegado mediante Radicado 20241159100.

El interesado solicita adicionar la indicación de Prominencia del Platisma en adultos y alinear la información a la CCDS 25 de la compañía.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

El interesado presenta para justificar la indicación 2 estudios clínicos; ensayo M21-309 fue el primero en evaluar la eficacia de toxina tipo A en adultos con prominencia platisma moderada a grave. Bajo un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los 170 participantes recibieron una única aplicación del producto o placebo en las bandas verticales del cuello.

Al día 14, 61% de los pacientes tratados con BOTOX® lograron una mejoría ≥1 grado en la escala C-APPS, frente a 28% en el grupo placebo con una p < 0.001

En seguridad se encontraron eventos adversos leves como dolor en el sitio de inyección (6%) y tensión muscular (4%). No se reportaron eventos graves ni propagación sistémica de la toxina.

Estudio M21-310

En este ensayo clínico multicéntrico, participaron 426 adultos con prominencia platismal moderada a grave. El objetivo era: evaluar si una única aplicación de BOTOX® (onabotulinumtoxinA) podía suavizar las bandas verticales del cuello y mejorar la definición mandibular.

El tratamiento comenzó con una evaluación estética rigurosa, utilizando la escala C-APPS para clasificar la prominencia del platisma. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos: uno recibió BOTOX® en una dosis estandarizada, y el otro recibió placebo. El procedimiento se realizó en condiciones controladas, con inyecciones intramusculares precisas en puntos anatómicos clave del músculo platisma.

Cada paciente recibió entre 32 y 40 unidades de BOTOX®, distribuidas en 8 a 10 puntos de inyección por lado del cuello, dependiendo de la anatomía individual.

Durante los primeros 14 días, los investigadores observaron los cambios estéticos: reducción de la tensión muscular, suavización de las bandas platismales, y mejora en la línea mandibular. Los resultados fueron medidos tanto por los médicos como por los propios pacientes, quienes reportaron una percepción más juvenil y armoniosa del cuello.

El criterio primario se alcanzó con una mejoría significativa en la prominencia platismal en el grupo tratado con BOTOX® frente al placebo. De 67% de los pacientes tratados con toxina mostraron mejoría frente a 28% en el grupo placebo p < 0.0001.

A lo largo de 120 días, se monitorearon eventos adversos. Los más comunes fueron dolor leve en el sitio de inyección (8%), hematomas transitorios (5%), y sensación de tensión cervical (4%). No se reportaron efectos graves ni propagación sistémica de la toxina.

Teniendo en cuenta la justificación del desarrollo del producto y los criterios de inclusión y de exclusión utilizados en los estudios que soportan la indicación propuesta, la Sala

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

considera que se trata de una indicación con fines cosméticos para un medicamento incluido en Normas Farmacológicas que tiene diversas indicaciones médicas. La Sala recomienda aprobar como indicación cosmética la solicitada, por tanto, se recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia así:

<u>Indicaciones terapéuticas:</u>
Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:
- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:
- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:
- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:
- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.
Dermatología:
- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:
-Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

Trastornos maxilo-faciales
- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

Proctología: Fisura anal.
Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Indicaciones cosméticas en adultos:

- Líneas glabelares, frontales y laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas a la actividad de los músculos faciales.
- Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.

- Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma.

Nueva dosificación:

Vía de administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición especifica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de AbbVie. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor, arrugas en la parte superior del rostro, la prominencia del músculo masetero o prominencia del platisma.
En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Indicaciones terapéuticas:

Blefaroespasmo:
La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el parpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmo no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:
Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmo unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:
BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.

2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.

3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del musculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:
El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica
Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.
Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

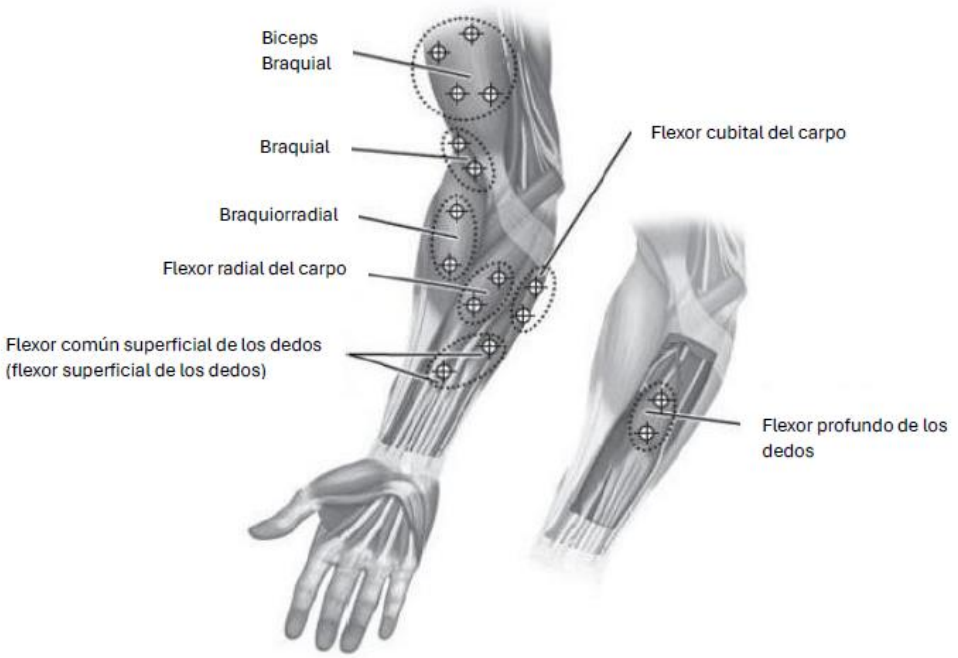
Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades superiores no debe exceder las 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0,5 – 3,0	2-4 sitios
Braquialis	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Braquiorradial	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador redondo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Oponente del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Aductor del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (estudio 1)



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididos entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4,0	2 sitios
Gastrocnemio Medial Lateral	 1,0 - 2,0 1,0 - 2,0	 1-2 sitios 1-2 sitios
Sóleo	1,0 - 2,0	2 sitios
Tibial Posterior	1,0 - 2,0	2 sitos

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos (estudio 4)

Cabeza medial del gastrocnemio | Cabeza lateral del gastrocnemio | Sóleo | Tibial posterior

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección.

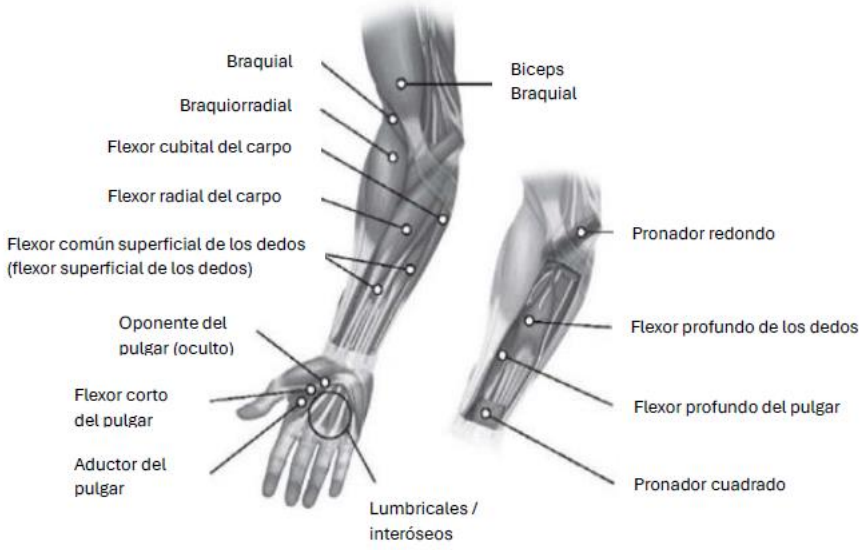
Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos es a 400 unidades divididas entre los músculos afectados

Músculo		Dosis Total; Número de Sitios
Codo	Biceps braquial	60 – 200 unidades; 2 a 4 sitios
	Braquioradial	45 - 75 unidades; 1 a 2 sitios
	Braquial	30 - 50 unidades; 1 a 2 sitios
Antebrazo	Pronador redondo	15 - 25 unidades; 1 sitio
	Pronador cuadrado	10 - 50 unidades; 1 sitio
Dedos de la mano/mano	Flexor profundo de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Flexor superficial de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Lumbricales	5 - 10 unidades; 1 sitio
	Interóseos	5 - 10 unidades; 1 sitio
Muñeca	Flexor radial del carpo	15 – 60 unidades; 1-2 sitios
	Flexor ulnar del carpo	10 – 50 unidades; 1-2 sitios
Pulgar	Aductor del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor corto del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio

Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos:



En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U –400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

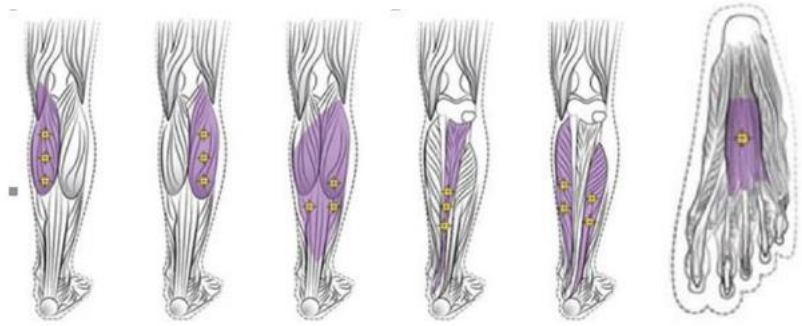
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30˚en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una "e". Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG—y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:
Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección.

La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga
Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento anti-plaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotales a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:
Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:
Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

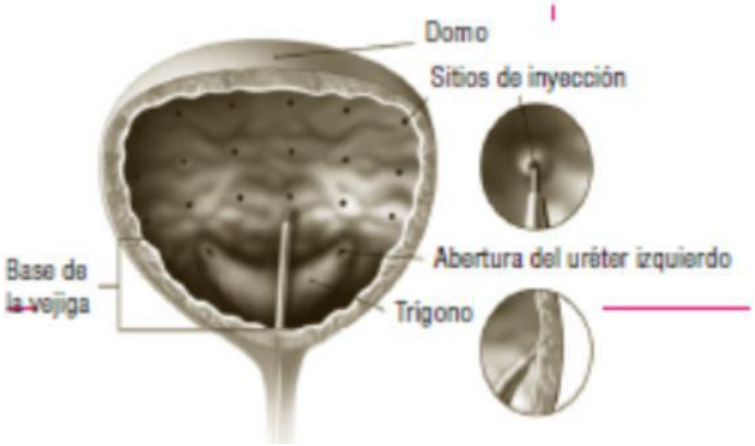
BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

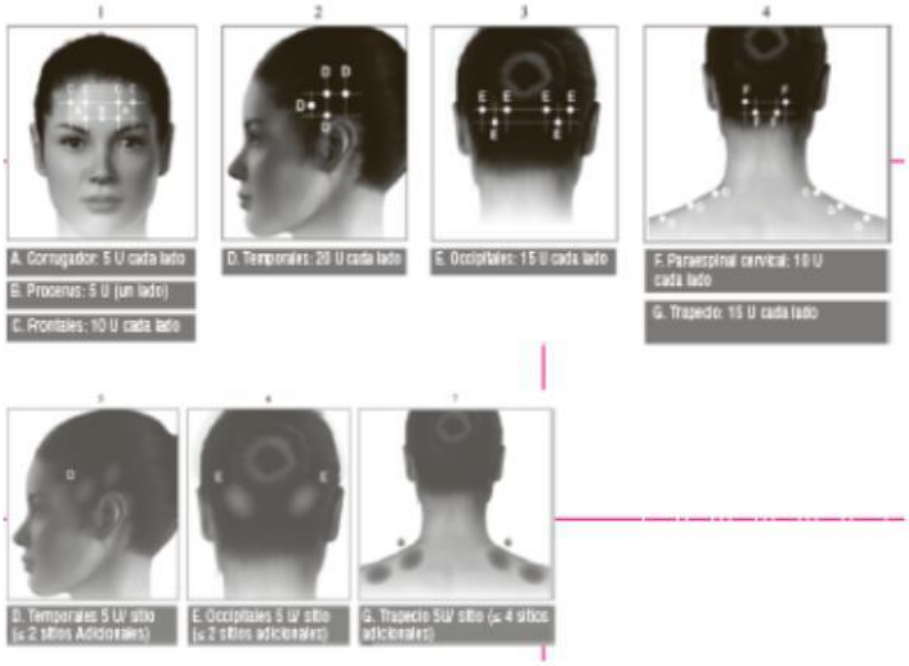
www.invima.gov.co
@Invimacolombia



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL.

La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	**Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM[a])**
Corrugador[b]	10 unidades (2 sitios)
Frontal[b]	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital[b]	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal[b]	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales[b]	20 unidades (4 sitios)
Trapecio[b]	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Indicaciones cosméticas en adultos:
Líneas glabelares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:

Líneas glabelares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabelares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas frontales: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

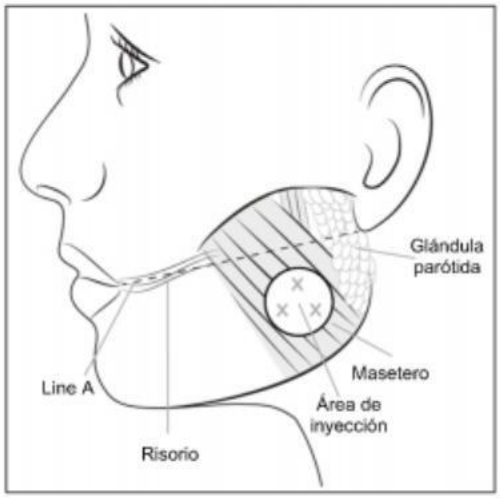
Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5:
Utilizando una jeringa estéril del tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyectar hasta 12 Unidades/0.3 ml de BOTOX® reconstituido en 3 sitios por músculo masetero (6 inyecciones en total) para una dosis total de hasta 72 Unidades/1.8 ml (hasta 36 Unidades/0.9 ml por músculo masetero) (ver la figura a continuación).

***Identificar el lugar de tratamiento*: mientras el paciente está sentado en posición erguida, la zona de tratamiento debe situarse por debajo de una línea que va desde la comisura bucal en la esquina de la boca hasta el punto del borde inferior de la oreja (Línea A) y la parte inferior del lóbulo de la oreja, evitando tanto el risorio como la glándula parótida (figura a continuación, zona de inyección [marcada con un círculo]).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Zona de inyección para la prominencia del músculo masetero



Mientras la mandíbula del paciente está apretada al máximo, identificar la zona más abultada del músculo masetero como primer sitio de inyección. Identificar 2 sitios adicionales en relación con el primer sitio de inyección (figura anterior); cada sitio de inyección debe estar aproximadamente a 1 cm de distancia entre sí y a 1 cm del borde anterior del músculo masetero.

***Administración*: mientras la mandíbula del paciente está relajada, inyectar la aguja en cada sitio perpendicularmente y en toda la profundidad del músculo masetero. Para evitar una respuesta desigual del músculo, en cada inyección el volumen debe distribuirse entre las capas profunda y superficial del músculo masetero mientras se retira lentamente la aguja. Administrar hasta 12 U (0.3 ml) por inyección en cada uno de los 3 sitios de inyección.**

Repetir el mismo procedimiento de inyección en el músculo masetero contralateral.

La mejoría de la prominencia del músculo masetero tras la inyección de BOTOX® comienza en 30 días. La mediana de la duración de la respuesta de BOTOX® para la mejoría de la prominencia del músculo masetero es de aproximadamente 6 a 9 meses. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de administrar BOTOX® con una frecuencia superior a 3 meses.

<u>Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma</u>
Usando una jeringa estéril de tamaño adecuado, una aguja, y una técnica aséptica, inyecte 2 Unidades/0.05 mL de BOTOX® reconstituido en cada uno de los 4 sitios en el segmento superior del músculo del platisma, debajo de la línea de la mandíbula en cada lado. Además, inyectar 1 Unidad/0.025 mL de BOTOX® reconstituido en cada uno de los 5 sitios a lo largo de cada banda vertical del cuello, 1 a 2 bandas verticales para el cuello por lado. Dependiendo de la severidad de prominencia del platisma, la dosis total puede ser de 26 Unidades (1 banda/lado), 31 Unidades (1 banda un lado, 2 bandas otro lado), o 36 Unidades (2 bandas/lado) (ver Tabla y figuras a continuación).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

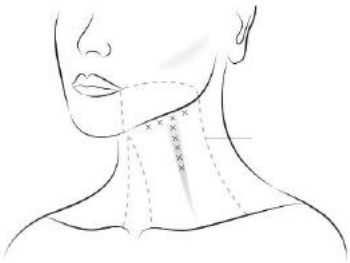
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Identificar la ubicación del tratamiento: Para cada lado, las 4 inyecciones en la línea de la mandíbula al músculo del platisma superior deben ser aproximadamente de 1 a 2 cm inferiores y paralelas al borde mandibular inferior. El sitio de inyección anterior debe estar alineado con la comisura oral, y el sitio de inyección posterior debe estar ligeramente anterior al ángulo de la mandíbula. Las 2 inyecciones restantes deben ser equidistantes (aproximadamente 1 a 2 cm de distancia) entre los puntos de inyección anteriores y posteriores (ver figuras a continuación).

Para cada banda vertical del cuello, 1 a 2 por lado, distribuya 5 inyecciones verticalmente aproximadamente de 1 a 2 cm de distancia (ver figuras a continuación). El sitio de inyección más superior debe ser aproximadamente de 1 a 2 cm inferior a las inyecciones en la mandíbula.

Sitios de Inyección para la prominencia del Platisma (2 bandas)

Sitios de Inyección para prominencia del Platisma (1 banda)



Administración: El músculo platisma es una lámina muscular delgada justo debajo de la superficie de la piel. Por lo tanto, todas las inyecciones del músculo del platisma deben administrarse superficial e intramuscularmente con la aguja perpendicular a la superficie de la piel. Para las inyecciones verticales de la banda de cuello, cada banda debe ser identificada mientras el paciente está contrayendo su platisma.

Pellizque suavemente la banda para aislar el músculo de las estructuras anatómicas cercanas durante la administración (ver Tabla a continuación).

Para reducir las complicaciones relacionadas con la inyección, la inyección debe ser por lo menos 1 cm inferior al borde mandibular inferior. No inyectar en estructuras profundas al músculo del platisma, particularmente en la región anterior del cuello.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la dosificación con BOTOX® con mayor frecuencia que cada 3 meses.

Dosis para prominencia del plastisma.

Inyección en la línea mandibular (Inferior al borde mandibular inferior)	Inyección en la banda verticual del cuello		Dosis total (Número de sitios de inyección)
2 unidades/0.05mL en cada uno de los 4 sitios de cada lado (16 unidades en 8 sitios)	1 Unidad/0.025mL en cada uno de los 5 sitios por banda (1 a 2 bandas/sitio)	1 banda en ambos lados (10 unidades en 10 sitios)	26 Unidades (18 sitios)
		1 banda en un lado, y 2 bandas en el otro sitio	31 Unidades (23 sitios)
		2 bandas en ambos lados (20 unidades en 20 sitios)	36 Unidades (28 sitios)

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- **Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.**
- **Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;**
- **Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.**

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el medico deberá tener en consideración lo siguiente:

- **Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;**
- **Uso de orientación EMG según sea apropiado;**
- **Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.**

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Nuevas reacciones adversas:
General

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS
Reacciones adversas – frecuencia por indicación:
A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100, <1/10), poco comunes (≥1/1,000, <1/100) raros (≥1/10,000, <1/1,000) y muy raros (<1/10,000).

Blefaroespasmo / espasmo hemifacial:
Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos del sistema nervioso: **Poco comunes: Mareos, parálisis facial;**
Trastornos oculares; **Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagoftalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; **Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.** ***Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:*** **Poco común: Fatiga.**

Estrabismo:
En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos oculares: **Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.**

Distonía:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones: **Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea.**
Trastornos oculares; **Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado.**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Poco comunes: Disnea.**
Trastornos gastrointestinales: **Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia**

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:
En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones**: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.**
Trastornos gastrointestinales**: frecuentes: náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: frecuentes: debilidad muscular.**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores:
Infecciones e infestaciones: **Comunes: Influenza, neumonía.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Torpeza, hipoquinesia.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.**
Trastornos renales y urinarios: **Común: Poliuria.**
Trastornos gastrointestinales: **Comunes: Vómito.** ***Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:*** **Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.**

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®:
Infecciones e infestaciones: **Muy comunes: Infección viral, infección del oído.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Común: Sarpullido.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad.**
Trastornos renales y urinarios: **Común: Incontinencia urinaria.**
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: **Comunes: Caída.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia**

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX:
trastornos gastrointestinales**: frecuentes: náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**: frecuentes: fatiga, edema periférico.**

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia (≥1%) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Común: Edema periférico.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Común: Sarpullido.**

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica:
Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®:
Trastornos del sistema nervioso: **Muy común: Disfonía.**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos.**
Trastornos gastrointestinales: **Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.**

Hiperhidrosis:
Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®:
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, parestesia.**
Trastornos vasculares: **Común: Sofocos.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Náuseas.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Común: Dolor en extremidad.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia.**
Nota: **Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.**

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n= 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:
Vejiga Hiperactiva:
Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: **Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria.** ***Trastornos renales y urinarios*** **Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones:**
Comunes: volumen de orina residual*
****PVR elevado no requiere cateterización***

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.
La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:
Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados:
Infecciones e infestaciones: **Muy común: Infección del tracto urinario.**
Trastornos psiquiátricos: **Común: Insomnio.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Estreñimiento.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular.**
Trastornos renales y urinarios: **Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Fatiga, alteración de la marcha.**
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: **Comunes: Disreflexia autonómica*, caída*.**
****Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos***

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales. De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placeboque incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial.**
Trastornos oculares: **Comunes: Ptosis del parpado.**
Trastornos gastrointestinales: **Poco comunes: Disfagia.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Dolor en el sitio de inyección.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.**

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del

primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas glabelares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:
Líneas glabelares: **Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, parestesia.**
Trastornos oculares: **Común: Ptosis del párpado.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Náuseas.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Eritema, tirantez de la piel.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Común: Debilidad muscular.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.**

Frontales: **Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Muy común: Cefalea.**
Trastornos oculares: **Muy común: Edema de los párpados.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.**

Canto lateral: **Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados apartir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea.**
Trastornos oculares: **Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Raros: Debilidad muscular.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial**
No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabelares.

Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.
Los datos de seguridad se recopilaron a partir de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo tratados con BOTOX®. Se notificaron las siguientes reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso
Común: Parálisis facial*.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo
Común: Trastorno de la masticación**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Común: Abombamiento paradójico del músculo masetero*.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Común: Dolor en el sitio de inyección
Común: Molestias en el sitio de inyección
Común: Debilidad muscular en el sitio de inyección
***Los notificados con mayor frecuencia como sonrisa alterada.**

****Dificultades en la masticación.**
*****Relacionados con la técnica de inyección de BOTOX®.**

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis hasta 3 tratamientos con BOTOX®.

<u>Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma</u>:
Se evaluó la seguridad de BOTOX® 26 Unidades, 31 Unidades, o 36 Unidades en 466 sujetos tratados con BOTOX® y 481 sujetos tratados con placebo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo para la mejora de la prominencia del platisma. No hubo reacciones adversas reportadas por ≥ 1% de los sujetos tratados con BOTOX® y más frecuentes que en sujetos tratados con placebo.

Se evaluó la seguridad de hasta 4 tratamientos con BOTOX® para la prominencia del platisma en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo y su estudio de extensión de etiqueta abierta. Los sujetos elegibles que recibieron BOTOX® o placebo en el estudio inicial recibieron hasta 3 tratamientos adicionales de BOTOX® en el estudio de extensión de etiqueta abierta. Las reacciones adversas que ocurrieron a < 1% entre 350 sujetos tratados con BOTOX® incluyen disfagia leve en 3 sujetos (0.9%) y paresia facial leve en 2 sujetos (0.6%).

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con dosis repetidas hasta 4 tratamientos con BOTOX®.

EXPERIENCIA POST-MARKETING
Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmo.

Se ha reportado lagoftalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabelares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del parpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatia braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

SOBREDOSIS
La sobredosis de BOTOX® es un término relativo y depende de la dosis, del sitio de inyección y de las propiedades de los tejidos subyacentes. Es probable que los signos y síntomas de la sobredosis no sean evidentes inmediatamente después de la inyección. Puede que las dosis excesivas produzcan parálisis neuromuscular local (o distante) generalizada y profunda.

De tener lugar una inyección o ingestión oral accidental, o bien, de sospecharse sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado medicamente durante varias semanas para detectar posibles signos o síntomas progresivos de debilidad muscular sistémica, la cual puede ser local o distante del sitio de inyección e incluir ptosis, diplopía, disfagia, disartria, debilidad generalizada o insuficiencia respiratoria. En el caso de estos pacientes se deberá tener en consideración una evaluación médica más a fondo y se deberá instituir una terapia medica apropiada (la cual puede incluir hospitalización) de manera inmediata.

Si la musculatura orofaríngea y del esófago se ve afectada, puede que se presente aspiración, lo cual puede conllevar a neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan en forma suficiente, puede ser necesario recurrir a intubación y respiración asistida hasta lograr la recuperación. Las medidas de apoyo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

pueden incluir traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada en adición a otras medidas paliativas generales. Ver también Posología y Método de Administración.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.2.14 BOTOX® 100U

Expediente : 45122
Radicado : 20241149562
Fecha : 18/06/2024
Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene, ingrediente activo: Clostridium botulinum Tipo A 100 U complejo de neurotoxina (900kD), equivalente en peso a 4.80 nanogramos de neurotoxina.

Forma farmacéutica:
Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:
Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:
- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:
- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.

Urología:
- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporo-maxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS25 Febrero 2024 allegado mediante radicado 20241149562
- IPP Versión CCDS25 Febrero 2024 allegado mediante radicado 20241149562

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149562 se solicita modificaciones de indicaciones, dosificación y reacciones adversas para el principio activo Clostridium boulinum toxina tipo A 100U (BOTOX ®). Asimismo, solicita aprobación de inserto y la información para prescribir Versión CCDS25 febrero 2024 allegado mediante Radicado 20241149562.

El interesado solicita adicionar la indicación de Prominencia del Platisma en adultos y alinear la información a la CCDS 25 de la compañía.

El interesado presenta para justificar la indicación 2 estudios clínicos; ensayo M21-309 fue el primero en evaluar la eficacia de toxina tipo A en adultos con prominencia platisma

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

moderada a grave. Bajo un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los 170 participantes recibieron una única aplicación del producto o placebo en las bandas verticales del cuello.

Al día 14, 61% de los pacientes tratados con BOTOX® lograron una mejoría ≥1 grado en la escala C-APPS, frente a 28% en el grupo placebo con una p < 0.001

En seguridad se encontraron eventos adversos leves como dolor en el sitio de inyección (6%) y tensión muscular (4%). No se reportaron eventos graves ni propagación sistémica de la toxina.

Estudio M21-310

En este ensayo clínico multicéntrico, participaron 426 adultos con prominencia platismal moderada a grave. El objetivo era: evaluar si una única aplicación de BOTOX® (onabotulinumtoxinA) podía suavizar las bandas verticales del cuello y mejorar la definición mandibular.

El tratamiento comenzó con una evaluación estética rigurosa, utilizando la escala C-APPS para clasificar la prominencia del platisma. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos: uno recibió BOTOX® en una dosis estandarizada, y el otro recibió placebo. El procedimiento se realizó en condiciones controladas, con inyecciones intramusculares precisas en puntos anatómicos clave del músculo platisma.

Cada paciente recibió entre 32 y 40 unidades de BOTOX®, distribuidas en 8 a 10 puntos de inyección por lado del cuello, dependiendo de la anatomía individual.

Durante los primeros 14 días, los investigadores observaron los cambios estéticos: reducción de la tensión muscular, suavización de las bandas platismales, y mejora en la línea mandibular. Los resultados fueron medidos tanto por los médicos como por los propios pacientes, quienes reportaron una percepción más juvenil y armoniosa del cuello.

El criterio primario se alcanzó con una mejoría significativa en la prominencia platismal en el grupo tratado con BOTOX® frente al placebo. De 67% de los pacientes tratados con toxina mostraron mejoría frente a 28% en el grupo placebo p < 0.0001.

A lo largo de 120 días, se monitorearon eventos adversos. Los más comunes fueron dolor leve en el sitio de inyección (8%), hematomas transitorios (5%), y sensación de tensión cervical (4%). No se reportaron efectos graves ni propagación sistémica de la toxina.

Teniendo en cuenta la justificación del desarrollo del producto y los criterios de inclusión y de exclusión utilizados en los estudios que soportan la indicación propuesta, la Sala considera que se trata de una indicación con fines cosméticos para un medicamento incluido en Normas Farmacológicas que tiene diversas indicaciones médicas. La Sala

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

recomienda aprobar como indicación cosmética la solicitada, por tanto, se recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia así:

<u>Indicaciones terapéuticas:</u>

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:
- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:
- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:
- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:
- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:
- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:
-Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

Trastornos maxilo-faciales
- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Indicaciones cosméticas en adultos:

- Líneas glabelares, frontales y laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas a la actividad de los músculos faciales.

- Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.

- Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma.

Nueva dosificación:

Vía de administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición especifica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de AbbVie. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor, arrugas en la parte superior del rostro, la prominencia del músculo masetero o prominencia del platisma.
En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Indicaciones terapéuticas:

Blefaroespasmo:
La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el parpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmo no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:
Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmo unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:
BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.

2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.

3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del musculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:
El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica
Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo general, no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

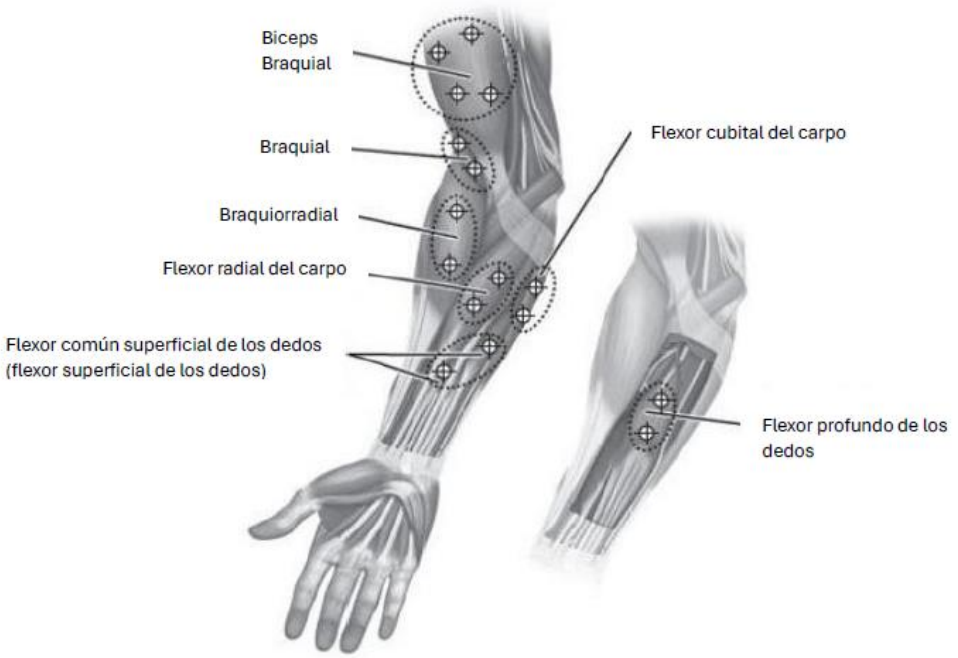
Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades superiores no debe exceder las 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0,5 – 3,0	2-4 sitios
Braquialis	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Braquiorradial	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador redondo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Oponente del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Aductor del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (estudio 1)



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididos entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4,0	2 sitios
Gastrocnemio Medial Lateral	 1,0 - 2,0 1,0 - 2,0	 1-2 sitios 1-2 sitios
Sóleo	1,0 - 2,0	2 sitios
Tibial Posterior	1,0 - 2,0	2 sitos

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos (estudio 4)

Cabeza medial del gastrocnemio | Cabeza lateral del gastrocnemio | Sóleo | Tibial posterior

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección.

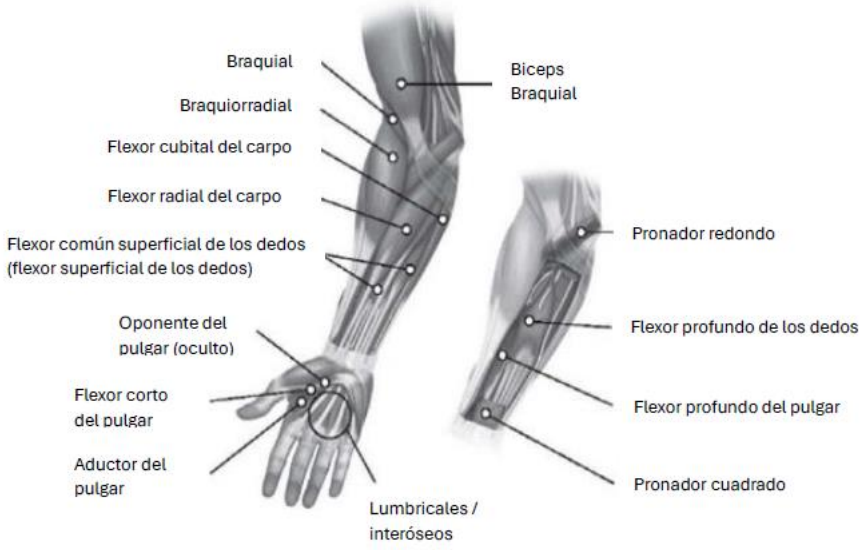
Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos es a 400 unidades divididas entre los músculos afectados

Músculo		Dosis Total; Número de Sitios
Codo	Biceps braquial	60 – 200 unidades; 2 a 4 sitios
	Braquioradial	45 - 75 unidades; 1 a 2 sitios
	Braquial	30 - 50 unidades; 1 a 2 sitios
Antebrazo	Pronador redondo	15 - 25 unidades; 1 sitio
	Pronador cuadrado	10 - 50 unidades; 1 sitio
Dedos de la mano/mano	Flexor profundo de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Flexor superficial de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Lumbricales	5 - 10 unidades; 1 sitio
	Interóseos	5 - 10 unidades; 1 sitio
Muñeca	Flexor radial del carpo	15 – 60 unidades; 1-2 sitios
	Flexor ulnar del carpo	10 – 50 unidades; 1-2 sitios
Pulgar	Aductor del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor corto del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio

Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos:



En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U –400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

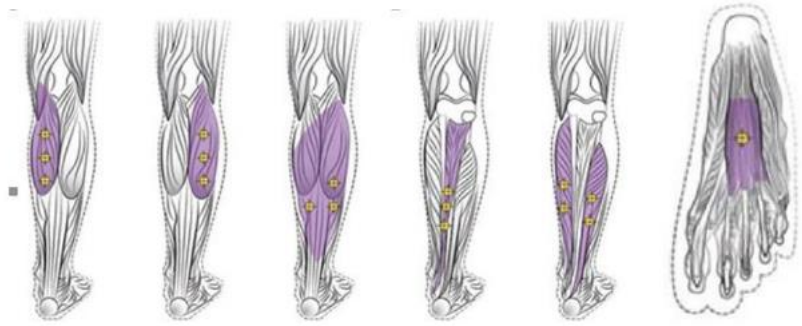
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30˚en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una "e". Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG—y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:
Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección.

La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga
Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento anti-plaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotales a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:
Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:
Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

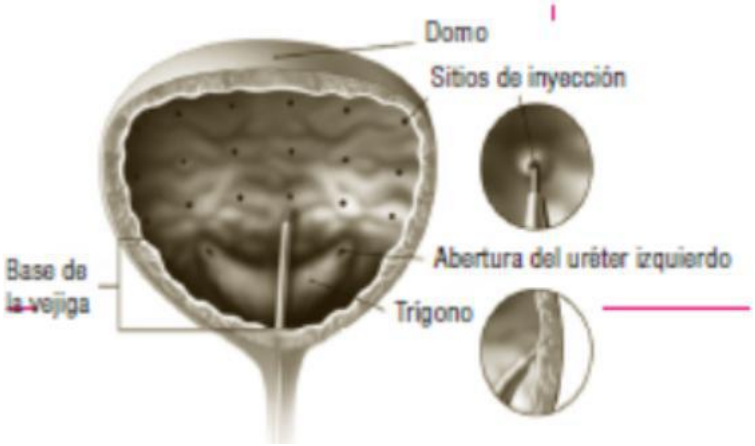
BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

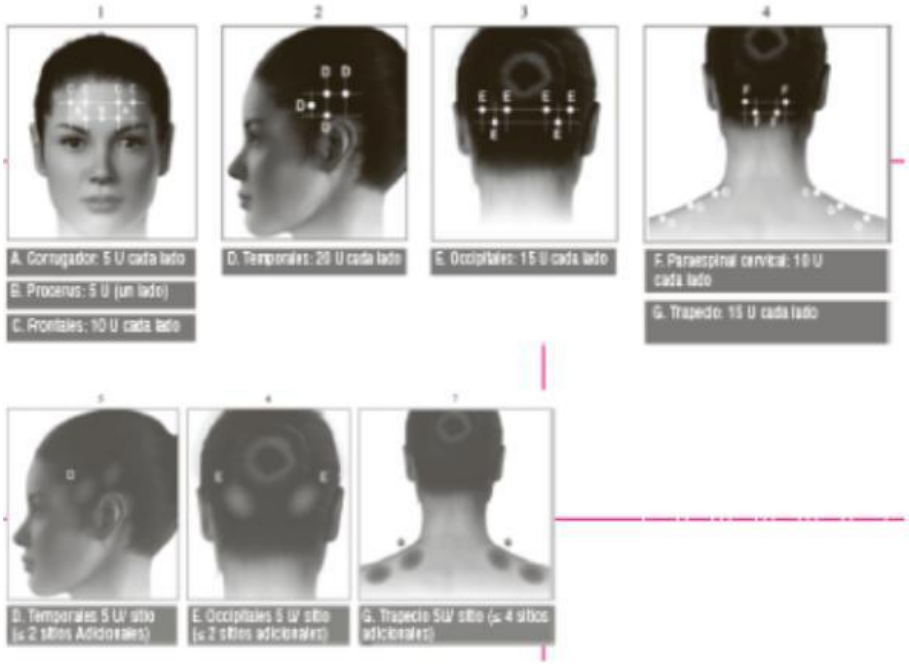
www.invima.gov.co
@Invimacolombia



Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL.

La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	**Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM[a])**
Corrugador[b]	10 unidades (2 sitios)
Frontal[b]	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital[b]	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal[b]	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales[b]	20 unidades (4 sitios)
Trapecio[b]	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Indicaciones cosméticas en adultos:
Líneas glabelares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:

Líneas glabelares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabelares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas frontales: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

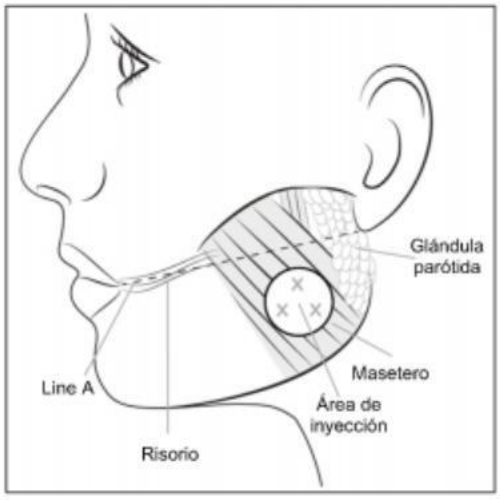
Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5:
Utilizando una jeringa estéril del tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyectar hasta 12 Unidades/0.3 ml de BOTOX® reconstituido en 3 sitios por músculo masetero (6 inyecciones en total) para una dosis total de hasta 72 Unidades/1.8 ml (hasta 36 Unidades/0.9 ml por músculo masetero) (ver la figura a continuación).

***Identificar el lugar de tratamiento*: mientras el paciente está sentado en posición erguida, la zona de tratamiento debe situarse por debajo de una línea que va desde la comisura bucal en la esquina de la boca hasta el punto del borde inferior de la oreja (Línea A) y la parte inferior del lóbulo de la oreja, evitando tanto el risorio como la glándula parótida (figura a continuación, zona de inyección [marcada con un círculo]).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Zona de inyección para la prominencia del músculo masetero



Mientras la mandíbula del paciente está apretada al máximo, identificar la zona más abultada del músculo masetero como primer sitio de inyección. Identificar 2 sitios adicionales en relación con el primer sitio de inyección (figura anterior); cada sitio de inyección debe estar aproximadamente a 1 cm de distancia entre sí y a 1 cm del borde anterior del músculo masetero.

***Administración*: mientras la mandíbula del paciente está relajada, inyectar la aguja en cada sitio perpendicularmente y en toda la profundidad del músculo masetero. Para evitar una respuesta desigual del músculo, en cada inyección el volumen debe distribuirse entre las capas profunda y superficial del músculo masetero mientras se retira lentamente la aguja. Administrar hasta 12 U (0.3 ml) por inyección en cada uno de los 3 sitios de inyección.**

Repetir el mismo procedimiento de inyección en el músculo masetero contralateral.

La mejoría de la prominencia del músculo masetero tras la inyección de BOTOX® comienza en 30 días. La mediana de la duración de la respuesta de BOTOX® para la mejoría de la prominencia del músculo masetero es de aproximadamente 6 a 9 meses. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de administrar BOTOX® con una frecuencia superior a 3 meses.

<u>Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma</u>
Usando una jeringa estéril de tamaño adecuado, una aguja, y una técnica aséptica, inyecte 2 Unidades/0.05 mL de BOTOX® reconstituido en cada uno de los 4 sitios en el segmento superior del músculo del platisma, debajo de la línea de la mandíbula en cada lado. Además, inyectar 1 Unidad/0.025 mL de BOTOX® reconstituido en cada uno de los 5 sitios a lo largo de cada banda vertical del cuello, 1 a 2 bandas verticales para el cuello por lado. Dependiendo de la severidad de prominencia del platisma, la dosis total puede ser de 26 Unidades (1 banda/lado), 31 Unidades (1 banda un lado, 2 bandas otro lado), o 36 Unidades (2 bandas/lado) (ver Tabla y figuras a continuación).

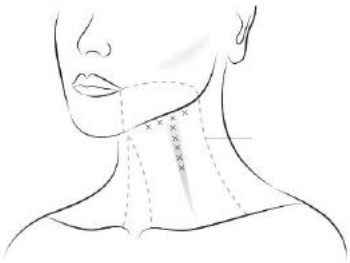
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Identificar la ubicación del tratamiento: Para cada lado, las 4 inyecciones en la línea de la mandíbula al músculo del platisma superior deben ser aproximadamente de 1 a 2 cm inferiores y paralelas al borde mandibular inferior. El sitio de inyección anterior debe estar alineado con la comisura oral, y el sitio de inyección posterior debe estar ligeramente anterior al ángulo de la mandíbula. Las 2 inyecciones restantes deben ser equidistantes (aproximadamente 1 a 2 cm de distancia) entre los puntos de inyección anteriores y posteriores (ver figuras a continuación).

Para cada banda vertical del cuello, 1 a 2 por lado, distribuya 5 inyecciones verticalmente aproximadamente de 1 a 2 cm de distancia (ver figuras a continuación). El sitio de inyección más superior debe ser aproximadamente de 1 a 2 cm inferior a las inyecciones en la mandíbula.

Sitios de Inyección para la prominencia del Platisma (2 bandas)

Sitios de Inyección para prominencia del Platisma (1 banda)



Administración: El músculo platisma es una lámina muscular delgada justo debajo de la superficie de la piel. Por lo tanto, todas las inyecciones del músculo del platisma deben administrarse superficial e intramuscularmente con la aguja perpendicular a la superficie de la piel. Para las inyecciones verticales de la banda de cuello, cada banda debe ser identificada mientras el paciente está contrayendo su platisma.

Pellizque suavemente la banda para aislar el músculo de las estructuras anatómicas cercanas durante la administración (ver Tabla a continuación).

Para reducir las complicaciones relacionadas con la inyección, la inyección debe ser por lo menos 1 cm inferior al borde mandibular inferior. No inyectar en estructuras profundas al músculo del platisma, particularmente en la región anterior del cuello.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la dosificación con BOTOX® con mayor frecuencia que cada 3 meses.

Dosis para prominencia del plastisma.

Inyección en la línea mandibular (Inferior al borde mandibular inferior)	Inyección en la banda verticual del cuello		Dosis total (Número de sitios de inyección)
2 unidades/0.05mL en cada uno de los 4 sitios de cada lado (16 unidades en 8 sitios)	1 Unidad/0.025mL en cada uno de los 5 sitios por banda (1 a 2 bandas/sitio)	1 banda en ambos lados (10 unidades en 10 sitios)	26 Unidades (18 sitios)
		1 banda en un lado, y 2 bandas en el otro sitio	31 Unidades (23 sitios)
		2 bandas en ambos lados (20 unidades en 20 sitios)	36 Unidades (28 sitios)

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- **Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.**
- **Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;**
- **Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.**

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el medico deberá tener en consideración lo siguiente:

- **Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;**
- **Uso de orientación EMG según sea apropiado;**
- **Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.**

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Nuevas reacciones adversas:
General

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS
Reacciones adversas – frecuencia por indicación:
A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100, <1/10), poco comunes (≥1/1,000, <1/100) raros (≥1/10,000, <1/1,000) y muy raros (<1/10,000).

Blefaroespasmo / espasmo hemifacial:
Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos del sistema nervioso: **Poco comunes: Mareos, parálisis facial;**
Trastornos oculares; **Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagoftalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; **Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.** ***Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:*** **Poco común: Fatiga.**

Estrabismo:
En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos oculares: **Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.**

Distonía:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones: **Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea.**
Trastornos oculares; **Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado.**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Poco comunes: Disnea.**
Trastornos gastrointestinales: **Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia**

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:
En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones**: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.**
Trastornos gastrointestinales**: frecuentes: náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: frecuentes: debilidad muscular.**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores:
Infecciones e infestaciones: **Comunes: Influenza, neumonía.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Torpeza, hipoquinesia.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.**
Trastornos renales y urinarios: **Común: Poliuria.**
Trastornos gastrointestinales: **Comunes: Vómito.** ***Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:*** **Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.**

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®:
Infecciones e infestaciones: **Muy comunes: Infección viral, infección del oído.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Común: Sarpullido.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad.**
Trastornos renales y urinarios: **Común: Incontinencia urinaria.**
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: **Comunes: Caída.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia**

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX:
trastornos gastrointestinales**: frecuentes: náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**: frecuentes: fatiga, edema periférico.**

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia (≥1%) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Común: Edema periférico.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Común: Sarpullido.**

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica:
Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®:
Trastornos del sistema nervioso: **Muy común: Disfonía.**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos.**
Trastornos gastrointestinales: **Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.**

Hiperhidrosis:
Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®:
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, parestesia.**
Trastornos vasculares: **Común: Sofocos.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Náuseas.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Común: Dolor en extremidad.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia.**
Nota: **Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.**

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n= 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:
Vejiga Hiperactiva:
Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: **Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria.** ***Trastornos renales y urinarios*** **Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones:**
Comunes: volumen de orina residual*
****PVR elevado no requiere cateterización***

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.
La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:
Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados:
Infecciones e infestaciones: **Muy común: Infección del tracto urinario.**
Trastornos psiquiátricos: **Común: Insomnio.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Estreñimiento.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular.**
Trastornos renales y urinarios: **Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Fatiga, alteración de la marcha.**
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: **Comunes: Disreflexia autonómica*, caída*.**
****Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos***

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales. De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placeboque incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial.**
Trastornos oculares: **Comunes: Ptosis del parpado.**
Trastornos gastrointestinales: **Poco comunes: Disfagia.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Dolor en el sitio de inyección.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.**

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del

primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas glabelares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:
Líneas glabelares: **Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, parestesia.**
Trastornos oculares: **Común: Ptosis del párpado.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Náuseas.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Eritema, tirantez de la piel.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Común: Debilidad muscular.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.**

Frontales: **Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Muy común: Cefalea.**
Trastornos oculares: **Muy común: Edema de los párpados.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.**

Canto lateral: **Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados apartir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea.**
Trastornos oculares: **Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Raros: Debilidad muscular.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial**
No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabelares.

Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.
Los datos de seguridad se recopilaron a partir de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo tratados con BOTOX®. Se notificaron las siguientes reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso
Común: Parálisis facial*.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo
Común: Trastorno de la masticación**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Común: Abombamiento paradójico del músculo masetero*.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Común: Dolor en el sitio de inyección
Común: Molestias en el sitio de inyección
Común: Debilidad muscular en el sitio de inyección
***Los notificados con mayor frecuencia como sonrisa alterada.**

****Dificultades en la masticación.**
*****Relacionados con la técnica de inyección de BOTOX®.**

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis hasta 3 tratamientos con BOTOX®.

<u>Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma</u>:
Se evaluó la seguridad de BOTOX® 26 Unidades, 31 Unidades, o 36 Unidades en 466 sujetos tratados con BOTOX® y 481 sujetos tratados con placebo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo para la mejora de la prominencia del platisma. No hubo reacciones adversas reportadas por ≥ 1% de los sujetos tratados con BOTOX® y más frecuentes que en sujetos tratados con placebo.

Se evaluó la seguridad de hasta 4 tratamientos con BOTOX® para la prominencia del platisma en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo y su estudio de extensión de etiqueta abierta. Los sujetos elegibles que recibieron BOTOX® o placebo en el estudio inicial recibieron hasta 3 tratamientos adicionales de BOTOX® en el estudio de extensión de etiqueta abierta. Las reacciones adversas que ocurrieron a < 1% entre 350 sujetos tratados con BOTOX® incluyen disfagia leve en 3 sujetos (0.9%) y paresia facial leve en 2 sujetos (0.6%).

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con dosis repetidas hasta 4 tratamientos con BOTOX®.

EXPERIENCIA POST-MARKETING
Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmo.

Se ha reportado lagoftalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabelares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del parpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatia braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

SOBREDOSIS
La sobredosis de BOTOX® es un término relativo y depende de la dosis, del sitio de inyección y de las propiedades de los tejidos subyacentes. Es probable que los signos y síntomas de la sobredosis no sean evidentes inmediatamente después de la inyección. Puede que las dosis excesivas produzcan parálisis neuromuscular local (o distante) generalizada y profunda.

De tener lugar una inyección o ingestión oral accidental, o bien, de sospecharse sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado medicamente durante varias semanas para detectar posibles signos o síntomas progresivos de debilidad muscular sistémica, la cual puede ser local o distante del sitio de inyección e incluir ptosis, diplopía, disfagia, disartria, debilidad generalizada o insuficiencia respiratoria. En el caso de estos pacientes se deberá tener en consideración una evaluación médica más a fondo y se deberá instituir una terapia medica apropiada (la cual puede incluir hospitalización) de manera inmediata.

Si la musculatura orofaríngea y del esófago se ve afectada, puede que se presente aspiración, lo cual puede conllevar a neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan en forma suficiente, puede ser necesario recurrir a intubación y respiración asistida hasta lograr la recuperación. Las medidas de apoyo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

pueden incluir traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada en adición a otras medidas paliativas generales. Ver también Posología y Método de Administración.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.2.15 BOTOX® 200 U

Expediente : 20019432
Radicado : 20241159100
Fecha : 26/06/2024
Interesado : ABBVIE S.A.

Composición:
Cada vial contiene, ingrediente activo: *Clostridium botulinum* Tipo A complejo de neurotoxina 200 U (900kD).

Forma farmacéutica:
Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:
Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica:

Oftalmología:
- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:
- Parálisis cerebral
- Tremor
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías
- Espasmo hemifacial
- Cefalea tensional
- Torticolis espasmódica.

Urología:
- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:

- Hiperhidrosis Focal Axilar y Palmar
- Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales

Traumatología/Ortopedia:

- Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociados a contracturas patológicas.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica severa que no ha respondido a la terapia convencional

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS25 Febrero 2024 allegado mediante radicado 20241159100
- IPP Versión CCDS25 Febrero 2024 allegado mediante radicado 20241159100

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241159100 se solicita modificaciones de indicaciones, dosificación y reacciones adversas para el principio activo Clostridium boulinum toxina tipo A 200U (BOTOX ®). Asimismo, solicita aprobación de inserto y la información para prescribir Versión CCDS25 febrero 2024 allegado mediante Radicado 20241159100.

El interesado solicita adicionar la indicación de Prominencia del Platisma en adultos y alinear la información a la CCDS 25 de la compañía.

El interesado presenta para justificar la indicación 2 estudios clínicos; ensayo M21-309 fue el primero en evaluar la eficacia de toxina tipo A en adultos con prominencia platisma moderada a grave. Bajo un diseño multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, los 170 participantes recibieron una única aplicación del producto o placebo en las bandas verticales del cuello.

Al día 14, 61% de los pacientes tratados con BOTOX® lograron una mejoría ≥1 grado en la escala C-APPS, frente a 28% en el grupo placebo con una p < 0.001

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

En seguridad se encontraron eventos adversos leves como dolor en el sitio de inyección (6%) y tensión muscular (4%). No se reportaron eventos graves ni propagación sistémica de la toxina.

Estudio M21-310

En este ensayo clínico multicéntrico, participaron 426 adultos con prominencia platismal moderada a grave. El objetivo era: evaluar si una única aplicación de BOTOX® (onabotulinumtoxinA) podía suavizar las bandas verticales del cuello y mejorar la definición mandibular.

El tratamiento comenzó con una evaluación estética rigurosa, utilizando la escala C-APPS para clasificar la prominencia del platisma. Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos: uno recibió BOTOX® en una dosis estandarizada, y el otro recibió placebo. El procedimiento se realizó en condiciones controladas, con inyecciones intramusculares precisas en puntos anatómicos clave del músculo platisma.

Cada paciente recibió entre 32 y 40 unidades de BOTOX®, distribuidas en 8 a 10 puntos de inyección por lado del cuello, dependiendo de la anatomía individual.

Durante los primeros 14 días, los investigadores observaron los cambios estéticos: reducción de la tensión muscular, suavización de las bandas platismales, y mejora en la línea mandibular. Los resultados fueron medidos tanto por los médicos como por los propios pacientes, quienes reportaron una percepción más juvenil y armoniosa del cuello.

El criterio primario se alcanzó con una mejoría significativa en la prominencia platismal en el grupo tratado con BOTOX® frente al placebo. De 67% de los pacientes tratados con toxina mostraron mejoría frente a 28% en el grupo placebo $p < 0.0001$.

A lo largo de 120 días, se monitorearon eventos adversos. Los más comunes fueron dolor leve en el sitio de inyección (8%), hematomas transitorios (5%), y sensación de tensión cervical (4%). No se reportaron efectos graves ni propagación sistémica de la toxina.

Teniendo en cuenta la justificación del desarrollo del producto y los criterios de inclusión y de exclusión utilizados en los estudios que soportan la indicación propuesta, la Sala considera que se trata de una indicación con fines cosméticos para un medicamento incluido en Normas Farmacológicas que tiene diversas indicaciones médicas. La Sala recomienda aprobar como indicación cosmética la solicitada, por tanto, se recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia así:

<u>Indicaciones terapéuticas:</u>

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

Oftalmología:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

Neurología:
- Parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódica.
- Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Urología:
- Hiperactividad del musculo detrusor de la vejiga.

Otorrinolaringología:
- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

Dermatología:
- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

Traumatología/Ortopedia:
-Padecimientos espásticos, dolor en espalda, cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas.

Trastornos maxilo-faciales
- Bruxismo temporo-maxilar severo cuando las terapias convencionales no han producido resultados satisfactorios.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía.

Indicaciones cosméticas en adultos:

- Líneas glabelares, frontales y laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas a la actividad de los músculos faciales.

- Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

- Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma.

Nueva dosificación:

Vía de administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración practica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El término "Unidad" (U) en el cual se basa la dosis es una medición especifica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de AbbVie. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasmo, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor, arrugas en la parte superior del rostro, la prominencia del músculo masetero o prominencia del platisma.
En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

Indicaciones terapéuticas:

Blefaroespasmo:
La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el parpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía. Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.
La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmo no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Espasmo Hemifacial:
Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmo unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

Estrabismo:
BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilícense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.

2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.

3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del musculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

Distonía Cervical:
El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica
Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de una guía de aguja electromiográfica, ultrasonido o estimulación de los nervios ayude en la precisión de las inyecciones de Botox®. Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deben administrar dosis repetidas cuando ha disminuido el efecto clínico de una inyección anterior, pero normalmente, no con una frecuencia mayor a tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la inyección nueva puede que requiera cambios en la dosis de BOTOX® y en los músculos a inyectar.

Cuando se tratan las extremidades inferiores o superiores e inferiores en combinación en pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses, por lo

general, no debe exceder 10.0 U/kg de peso corporal o 340 U, eligiendo el menor de los dos valores.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.

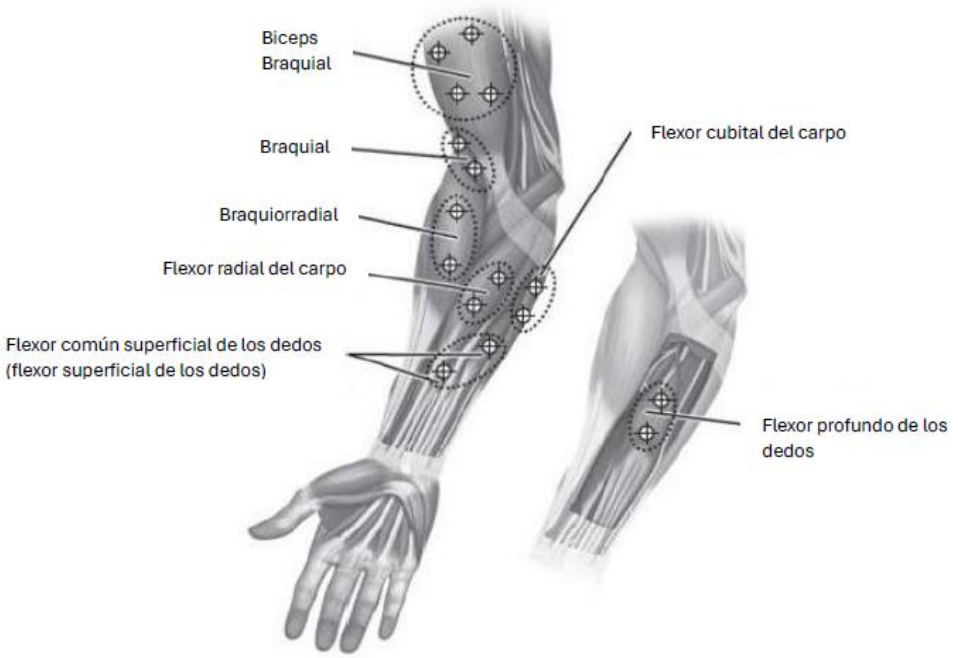
Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades superiores es de 3 unidades/kg a 6 unidades/kg divididas entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades superiores no debe exceder las 6 unidades/kg o 200 unidades, lo que sea menor.

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos.

Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0,5 – 3,0	2-4 sitios
Braquialis	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Braquiorradial	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador redondo	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	0,5 – 2,0	1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Oponente del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio
Aductor del pulgar	0,5 – 2,0	1 sitio

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos (estudio 1)



Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
La dosis recomendada para tratar la espasticidad pediátrica de las extremidades inferiores es de 4 unidades/kg a 8 unidades/kg divididos entre los músculos afectados. La dosis total de BOTOX® administrada por sesión de tratamiento en las extremidades inferiores no debe exceder las 8 unidades/kg o 300 unidades, lo que sea menor.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Posología de BOTOX® por músculo para la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4,0	2 sitios
Gastrocnemio Medial Lateral	 1,0 - 2,0 1,0 - 2,0	 1-2 sitios 1-2 sitios
Sóleo	1,0 - 2,0	2 sitios
Tibial Posterior	1,0 - 2,0	2 sitos

Músculos y sitios de inyección de la espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos (estudio 4)

Cabeza medial del gastrocnemio | Cabeza lateral del gastrocnemio | Sóleo | Tibial posterior

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección.

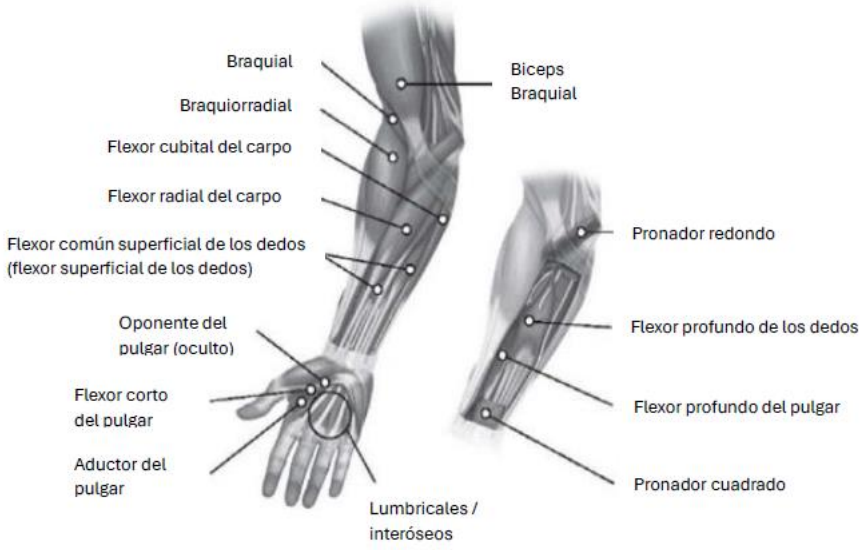
Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

La dosis recomendada para tratar la espasticidad de las extremidades superiores en adultos es a 400 unidades divididas entre los músculos afectados

Músculo		Dosis Total; Número de Sitios
Codo	Biceps braquial	60 – 200 unidades; 2 a 4 sitios
	Braquioradial	45 - 75 unidades; 1 a 2 sitios
	Braquial	30 - 50 unidades; 1 a 2 sitios
Antebrazo	Pronador redondo	15 - 25 unidades; 1 sitio
	Pronador cuadrado	10 - 50 unidades; 1 sitio
Dedos de la mano/mano	Flexor profundo de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Flexor superficial de los dedos	15 – 50 unidades; 1-2 sitios
	Lumbricales	5 - 10 unidades; 1 sitio
	Interóseos	5 - 10 unidades; 1 sitio
Muñeca	Flexor radial del carpo	15 – 60 unidades; 1-2 sitios
	Flexor ulnar del carpo	10 – 50 unidades; 1-2 sitios
Pulgar	Aductor del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor largo del pulgar	20 unidades; 1-2 sitios
	Flexor corto del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio
	Oponente del pulgar	5 - 25 unidades; 1 sitio

Sitios de inyección para la espasticidad de las extremidades superiores en adultos:



En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas.

Se recomienda la localización de los músculos afectados como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U –400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación).

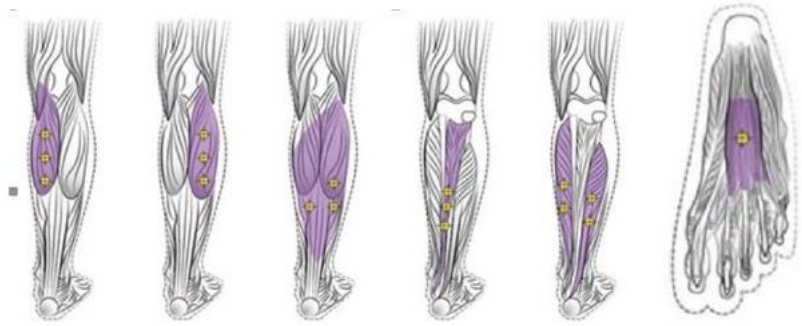
Se recomienda la localización de los músculos afectados con técnicas como la guía electromiográfica con aguja, la estimulación nerviosa o ultrasonido.

Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos

Músculo	Dosis recomendada
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Disfonía Espasmódica:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenoideo. En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenoideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenoideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30˚en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoideo designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una "e". Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoideo posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación, se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG—y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

Hiperhidrosis:
Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre si dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección.

La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Trastornos de la vejiga
Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento anti-plaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

Vejiga Hiperactiva:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotales a través del estudio de extensión abierto (N=438).

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:
Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local. Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

Botox® 100 U:
Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

Botox® 200 U:
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido. Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

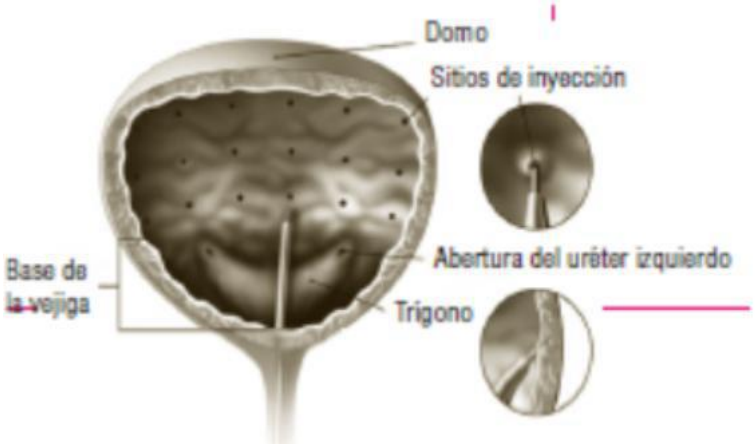
BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotales, a través del estudio de extensión abierto (N=174).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

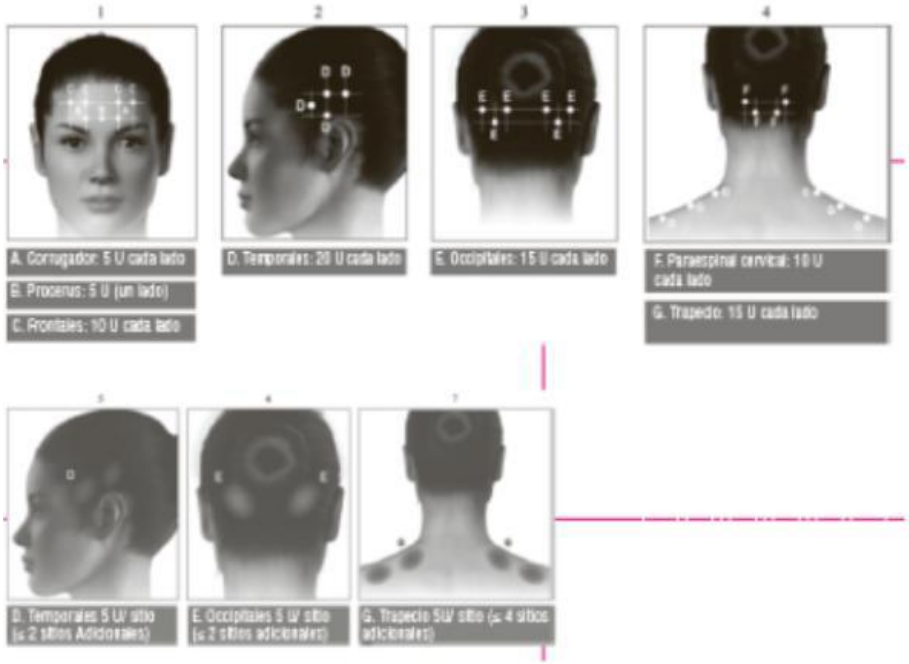


Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL.

La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia



Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

	Dosis Recomendada
Área de la Cabeza/Cuello	**Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM[a])**
Corrugador[b]	10 unidades (2 sitios)
Frontal[b]	20 unidades (4 sitios)
Procer	5 unidades (1 sitio)
Occipital[b]	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal[b]	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales[b]	20 unidades (4 sitios)
Trapecio[b]	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

a Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®
b Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

Indicaciones cosméticas en adultos:
Líneas glabelares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:

Líneas glabelares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabelares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas frontales: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el musculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U.

Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

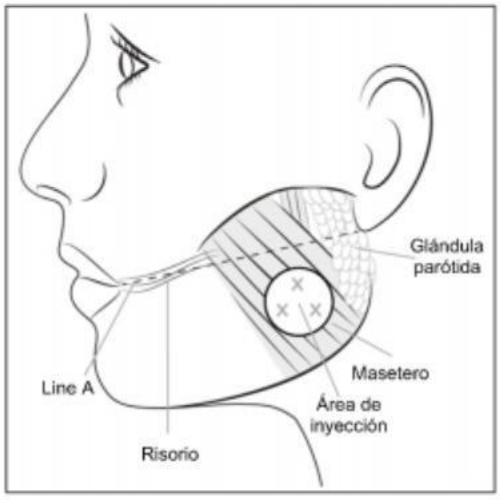
Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5:
Utilizando una jeringa estéril del tamaño adecuado, aguja y técnica aséptica, inyectar hasta 12 Unidades/0.3 ml de BOTOX® reconstituido en 3 sitios por músculo masetero (6 inyecciones en total) para una dosis total de hasta 72 Unidades/1.8 ml (hasta 36 Unidades/0.9 ml por músculo masetero) (ver la figura a continuación).

***Identificar el lugar de tratamiento*: mientras el paciente está sentado en posición erguida, la zona de tratamiento debe situarse por debajo de una línea que va desde la comisura bucal en la esquina de la boca hasta el punto del borde inferior de la oreja (Línea A) y la parte inferior del lóbulo de la oreja, evitando tanto el risorio como la glándula parótida (figura a continuación, zona de inyección [marcada con un círculo]).**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Zona de inyección para la prominencia del músculo masetero



Mientras la mandíbula del paciente está apretada al máximo, identificar la zona más abultada del músculo masetero como primer sitio de inyección. Identificar 2 sitios adicionales en relación con el primer sitio de inyección (figura anterior); cada sitio de inyección debe estar aproximadamente a 1 cm de distancia entre sí y a 1 cm del borde anterior del músculo masetero.

***Administración*: mientras la mandíbula del paciente está relajada, inyectar la aguja en cada sitio perpendicularmente y en toda la profundidad del músculo masetero. Para evitar una respuesta desigual del músculo, en cada inyección el volumen debe distribuirse entre las capas profunda y superficial del músculo masetero mientras se retira lentamente la aguja. Administrar hasta 12 U (0.3 ml) por inyección en cada uno de los 3 sitios de inyección.**

Repetir el mismo procedimiento de inyección en el músculo masetero contralateral.

La mejoría de la prominencia del músculo masetero tras la inyección de BOTOX® comienza en 30 días. La mediana de la duración de la respuesta de BOTOX® para la mejoría de la prominencia del músculo masetero es de aproximadamente 6 a 9 meses. No se ha evaluado la seguridad y eficacia de administrar BOTOX® con una frecuencia superior a 3 meses.

<u>Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma</u>
Usando una jeringa estéril de tamaño adecuado, una aguja, y una técnica aséptica, inyecte 2 Unidades/0.05 mL de BOTOX® reconstituido en cada uno de los 4 sitios en el segmento superior del músculo del platisma, debajo de la línea de la mandíbula en cada lado. Además, inyectar 1 Unidad/0.025 mL de BOTOX® reconstituido en cada uno de los 5 sitios a lo largo de cada banda vertical del cuello, 1 a 2 bandas verticales para el cuello por lado. Dependiendo de la severidad de prominencia del platisma, la dosis total puede ser de 26 Unidades (1 banda/lado), 31 Unidades (1 banda un lado, 2 bandas otro lado), o 36 Unidades (2 bandas/lado) (ver Tabla y figuras a continuación).

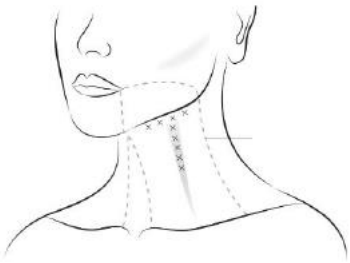
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Identificar la ubicación del tratamiento: Para cada lado, las 4 inyecciones en la línea de la mandíbula al músculo del platisma superior deben ser aproximadamente de 1 a 2 cm inferiores y paralelas al borde mandibular inferior. El sitio de inyección anterior debe estar alineado con la comisura oral, y el sitio de inyección posterior debe estar ligeramente anterior al ángulo de la mandíbula. Las 2 inyecciones restantes deben ser equidistantes (aproximadamente 1 a 2 cm de distancia) entre los puntos de inyección anteriores y posteriores (ver figuras a continuación).

Para cada banda vertical del cuello, 1 a 2 por lado, distribuya 5 inyecciones verticalmente aproximadamente de 1 a 2 cm de distancia (ver figuras a continuación). El sitio de inyección más superior debe ser aproximadamente de 1 a 2 cm inferior a las inyecciones en la mandíbula.

Sitios de Inyección para la prominencia del Platisma (2 bandas)

Sitios de Inyección para prominencia del Platisma (1 banda)



Administración: El músculo platisma es una lámina muscular delgada justo debajo de la superficie de la piel. Por lo tanto, todas las inyecciones del músculo del platisma deben administrarse superficial e intramuscularmente con la aguja perpendicular a la superficie de la piel. Para las inyecciones verticales de la banda de cuello, cada banda debe ser identificada mientras el paciente está contrayendo su platisma.

Pellizque suavemente la banda para aislar el músculo de las estructuras anatómicas cercanas durante la administración (ver Tabla a continuación).

Para reducir las complicaciones relacionadas con la inyección, la inyección debe ser por lo menos 1 cm inferior al borde mandibular inferior. No inyectar en estructuras profundas al músculo del platisma, particularmente en la región anterior del cuello.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la dosificación con BOTOX® con mayor frecuencia que cada 3 meses.

Dosis para prominencia del plastisma.

Inyección en la línea mandibular (Inferior al borde mandibular inferior)	Inyección en la banda verticual del cuello		Dosis total (Número de sitios de inyección)
2 unidades/0.05mL en cada uno de los 4 sitios de cada lado (16 unidades en 8 sitios)	1 Unidad/0.025mL en cada uno de los 5 sitios por banda (1 a 2 bandas/sitio)	1 banda en ambos lados (10 unidades en 10 sitios)	26 Unidades (18 sitios)
		1 banda en un lado, y 2 bandas en el otro sitio	31 Unidades (23 sitios)
		2 bandas en ambos lados (20 unidades en 20 sitios)	36 Unidades (28 sitios)

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- **Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.**
- **Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;**
- **Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.**

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el medico deberá tener en consideración lo siguiente:

- **Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;**
- **Uso de orientación EMG según sea apropiado;**
- **Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.**

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Nuevas reacciones adversas:
General

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS
Reacciones adversas – frecuencia por indicación:
A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100, <1/10), poco comunes (≥1/1,000, <1/100) raros (≥1/10,000, <1/1,000) y muy raros (<1/10,000).

Blefaroespasmo / espasmo hemifacial:
Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos del sistema nervioso: **Poco comunes: Mareos, parálisis facial;**
Trastornos oculares; **Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagoftalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; **Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.** ***Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:*** **Poco común: Fatiga.**

Estrabismo:
En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos oculares: **Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.**

Distonía:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones: **Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea.**
Trastornos oculares; **Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado.**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Poco comunes: Disnea.**
Trastornos gastrointestinales: **Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia**

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos:
En un estudio doble ciego, controlado con placebo, estudio 1, de 155 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas:
Infecciones e infestaciones**: frecuentes: infección de las vías respiratorias superiores.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.**
Trastornos gastrointestinales**: frecuentes: náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: frecuentes: debilidad muscular.**

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores:
Infecciones e infestaciones: **Comunes: Influenza, neumonía.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Torpeza, hipoquinesia.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo.**
Trastornos renales y urinarios: **Común: Poliuria.**
Trastornos gastrointestinales: **Comunes: Vómito.** ***Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:*** **Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección.**

Espasticidad focal de las extremidades inferiores en pacientes pediátricos:
En el estudio doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) con 254 pacientes pediátricos tratados con BOTOX®, se informaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: frecuentes: dolor en el sitio de inyección.

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un

estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®:
Infecciones e infestaciones: **Muy comunes: Infección viral, infección del oído.**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Común: Sarpullido.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad.**
Trastornos renales y urinarios: **Común: Incontinencia urinaria.**
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: **Comunes: Caída.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia**

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
Las siguientes reacciones adversas se informaron en ensayos clínicos doble ciegos, controlados con placebo, que afectan 658 pacientes tratados con BOTOX:
trastornos gastrointestinales**: frecuentes: náuseas.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: frecuentes: dolor en la extremidad, debilidad muscular.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración**: frecuentes: fatiga, edema periférico.**

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:
Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia (≥1%) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Común: Edema periférico.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Común: Sarpullido.**

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica:
Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®:
Trastornos del sistema nervioso: **Muy común: Disfonía.**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos.**
Trastornos gastrointestinales: **Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.**

Hiperhidrosis:
Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®:
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, parestesia.**
Trastornos vasculares: **Común: Sofocos.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Náuseas.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Común: Dolor en extremidad.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia.**
Nota: **Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.**

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n= 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:
Vejiga Hiperactiva:
Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: **Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria.** ***Trastornos renales y urinarios*** **Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones:**
Comunes: volumen de orina residual*
****PVR elevado no requiere cateterización***

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.
La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:
Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados:
Infecciones e infestaciones: **Muy común: Infección del tracto urinario.**
Trastornos psiquiátricos: **Común: Insomnio.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Estreñimiento.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular.**
Trastornos renales y urinarios: **Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria*, disuria*, divertículo de la vejiga.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Fatiga, alteración de la marcha.**
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: **Comunes: Disreflexia autonómica*, caída*.**
****Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos***

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales. De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica
Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placeboque incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial.**
Trastornos oculares: **Comunes: Ptosis del parpado.**
Trastornos gastrointestinales: **Poco comunes: Disfagia.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Dolor en el sitio de inyección.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.**

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas glabelares, frontales y líneas laterales del canthus (patas de gallo) moderadas a severas asociadas con la actividad de los músculos faciales:
Líneas glabelares: **Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea, parestesia.**
Trastornos oculares: **Común: Ptosis del párpado.**
Trastornos gastrointestinales: **Común: Náuseas.**
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: **Comunes: Eritema, tirantez de la piel.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Común: Debilidad muscular.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.**

Frontales: **Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Muy común: Cefalea.**
Trastornos oculares: **Muy común: Edema de los párpados.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.**

Canto lateral: **Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados apartir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®:**
Trastornos del sistema nervioso: **Comunes: Cefalea.**
Trastornos oculares: **Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía.**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: **Raros: Debilidad muscular.**
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: **Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial**
No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabelares.

Prominencia bilateral del músculo masetero grado 4 o 5.
Los datos de seguridad se recopilaron a partir de estudios clínicos doble ciego controlados con placebo tratados con BOTOX®. Se notificaron las siguientes reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso
Común: Parálisis facial*.
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo
Común: Trastorno de la masticación**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Común: Abombamiento paradójico del músculo masetero*.**
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración
Común: Dolor en el sitio de inyección
Común: Molestias en el sitio de inyección
Común: Debilidad muscular en el sitio de inyección
***Los notificados con mayor frecuencia como sonrisa alterada.**

****Dificultades en la masticación.**
*****Relacionados con la técnica de inyección de BOTOX®.**

No se observaron cambios en el perfil de seguridad general con la repetición de la dosis hasta 3 tratamientos con BOTOX®.

<u>Bandas moderadas a severas asociadas a la actividad del músculo platisma</u>:
Se evaluó la seguridad de BOTOX® 26 Unidades, 31 Unidades, o 36 Unidades en 466 sujetos tratados con BOTOX® y 481 sujetos tratados con placebo en estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo para la mejora de la prominencia del platisma. No hubo reacciones adversas reportadas por ≥ 1% de los sujetos tratados con BOTOX® y más frecuentes que en sujetos tratados con placebo.

Se evaluó la seguridad de hasta 4 tratamientos con BOTOX® para la prominencia del platisma en un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo y su estudio de extensión de etiqueta abierta. Los sujetos elegibles que recibieron BOTOX® o placebo en el estudio inicial recibieron hasta 3 tratamientos adicionales de BOTOX® en el estudio de extensión de etiqueta abierta. Las reacciones adversas que ocurrieron a < 1% entre 350 sujetos tratados con BOTOX® incluyen disfagia leve en 3 sujetos (0.9%) y paresia facial leve en 2 sujetos (0.6%).

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con dosis repetidas hasta 4 tratamientos con BOTOX®.

EXPERIENCIA POST-MARKETING
Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas. Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmo.

Se ha reportado lagoftalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabelares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del parpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatia braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones musculares involuntarias localizadas.

SOBREDOSIS
La sobredosis de BOTOX® es un término relativo y depende de la dosis, del sitio de inyección y de las propiedades de los tejidos subyacentes. Es probable que los signos y síntomas de la sobredosis no sean evidentes inmediatamente después de la inyección. Puede que las dosis excesivas produzcan parálisis neuromuscular local (o distante) generalizada y profunda.

De tener lugar una inyección o ingestión oral accidental, o bien, de sospecharse sobredosis, el paciente deberá ser monitoreado medicamente durante varias semanas para detectar posibles signos o síntomas progresivos de debilidad muscular sistémica, la cual puede ser local o distante del sitio de inyección e incluir ptosis, diplopía, disfagia, disartria, debilidad generalizada o insuficiencia respiratoria. En el caso de estos pacientes se deberá tener en consideración una evaluación médica más a fondo y se deberá instituir una terapia medica apropiada (la cual puede incluir hospitalización) de manera inmediata.

Si la musculatura orofaríngea y del esófago se ve afectada, puede que se presente aspiración, lo cual puede conllevar a neumonía por aspiración. Si los músculos respiratorios se paralizan o se debilitan en forma suficiente, puede ser necesario recurrir a intubación y respiración asistida hasta lograr la recuperación. Las medidas de apoyo

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

pueden incluir traqueotomía y/o ventilación mecánica prolongada en adición a otras medidas paliativas generales. Ver también Posología y Método de Administración.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

3.4.2.16 IMFINZI® 50 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20241149553
Fecha : 18/06/2024
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de IMFINZI® concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión; 50 mg/mL en vial monodosis para administración intravenosa.
Solución estéril, sin conservantes, transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Indicaciones:
Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)
IMFINZI® (durvalumab) en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 ≥ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)
IMFINZI® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Cáncer de vías biliares (CVB) IMFINZI® en combinación con gemcitabina y cisplatino
Está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico.

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

- Modificación de indicación

- Modificación de dosificación
- Modificación precauciones y advertencias
- Modificación reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 1-2024, del 16 de mayo de 2024, VV-RIM-06075955 v1.0. allegado mediante radicado 20241149553
- IPP Versión 1-2024, del 16 de mayo de 2024, VV-RIM-06075948 v1.0. allegado mediante radicado 20241149553

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241149553, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificaciones de indicación, dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, inserto e información para prescribir, ambas con Versión 1-2024, del 16 de mayo de 2024, VV-RIM-06075955 v1.0, referente al producto Imfinzi®, concentrado para infusión que contiene 50 mg de durvalumab/mL,

En concreto solicita la inclusión de la indicación: *"IMFINZI® en combinación con tremelimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable (CHCi)"* y las modificaciones asociadas de la información farmacológica.

Como soporte clínico, presenta:

El estudio clínico NCT03298451 (HIMALAYA), titulado *"A Randomized, Open-label, Multi-center Phase III Study of Durvalumab and Tremelimumab as First-line Treatment in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma"*, fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de fase III, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de esquemas inmunoterapéuticos como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) irresecable que no eran candidatos a terapias locorregionales ni habían recibido tratamientos sistémicos previos. Se utilizó sorafenib como comparador activo, en virtud de su aceptación como estándar de tratamiento en ese contexto clínico.

El estudio incluyó en total 1324 pacientes distribuidos en tres brazos principales: uno que recibió la combinación de tremelimumab 300 mg en una única dosis más durvalumab 1500 mg cada 4 semanas (T300+D, n=393), otro con durvalumab 1500 mg en monoterapia cada 4 semanas (D. n=389), y un tercero con sorafenib 400 mg dos veces al día (S, n=389). Un cuarto brazo que contemplaba una combinación alternativa con cuatro dosis de tremelimumab a baja intensidad (T75+D, n=146) fue cerrado de manera anticipada. Los pacientes fueron estratificados según la presencia de invasión macrovascular, la etiología de la enfermedad hepática (virus de hepatitis B, hepatitis C u otras) y el estado funcional según ECOG (0 o 1). Entre los principales criterios de inclusión destacaron: diagnóstico histológico de HCC irresecable, función hepática preservada (Child-Pugh A), estado funcional aceptable (ECOG 0–1) y ausencia de tratamientos sistémicos previos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Los pacientes del brazo T300+D recibieron la combinación inmunoterapéutica en un esquema de inducción con tremelimumab en dosis única, seguido de durvalumab continuo hasta progresión confirmada o toxicidad inaceptable. En este grupo, la mediana de duración del tratamiento con durvalumab fue de 7.5 meses. Los pacientes del brazo D recibieron durvalumab en monoterapia bajo las mismas condiciones, con una mediana de duración de 8.2 meses. En contraste, los pacientes del brazo con sorafenib alcanzaron una mediana de tratamiento de 2.8 meses.

El objetivo primario del estudio fue demostrar superioridad en sobrevida global (OS) de T300+D frente a sorafenib. La mediana de OS fue de 16.4 meses para T300+D frente a 13.8 meses con sorafenib, HR:0.78 (IC95%: 0.65 a 0.92; p= 0.0035). En cuanto a la comparación directa entre T300+D y durvalumab en monoterapia, la mediana de OS fue de 16.4 meses versus 16.6 meses, respectivamente, HR:0.86 (IC95%: 0.72–1.02; p=0.0757); esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Entre los resultados secundarios, la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 20.1% con T300+D, 17.0% con durvalumab y 5.1% con sorafenib, con p < 0.0001. La tasa de control de enfermedad (DCR) fue similar entre T300+D y sorafenib 60.1% y 60.7%, respectivamente. En cuanto a la sobrevida libre de progresión (PFS), la mediana fue de 3.8 meses para T300+D y 4.1 meses para sorafenib, sin alcanzar significancia (HR: 0.90; IC 95%: 0.77–1.05; p = 0.1625).

La calidad de vida, evaluada mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-HCC18, se mantuvo mejor en los brazos inmunoterapéuticos, particularmente en T300+D, que mostró mayor tiempo hasta el deterioro en dominios como calidad de vida global, función física, fatiga, apetito e insomnio. Además, se reportaron mejorías en síntomas específicos como dolor abdominal, pérdida de peso y masa muscular.

Desde el punto de vista de seguridad, los eventos adversos (EA) de cualquier grado fueron frecuentes: 98.0% en T300+D, 95.0% en durvalumab y 97.2% en sorafenib. Los EA más comunes (todos los grados) fueron fatiga, diarrea, náusea, prurito y disminución del apetito. En cuanto a eventos adversos graves (SAEs) relacionados con el tratamiento, estos fueron más frecuentes en T300+D (17.5%) que en durvalumab (8.2%) o sorafenib (9.4%). Los SAEs más relevantes incluyeron colitis inmunomediada, hepatitis autoinmune, neumonitis, reacciones infusionales y diarrea severa. Los eventos adversos inmunomediados (imAEs) ocurrieron en el 35.8% de los pacientes tratados con T300+D y en el 16.5% con durvalumab en monoterapia. La tasa de interrupciones permanentes por EA fue de 13.7% en T300+D, 8.2% en durvalumab y 16.8% en sorafenib.

Con base en los resultados del estudio, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

<u>Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):</u>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

- **Durvalumab (Imfinzi®) como monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 mayor o igual a 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.**

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP):

- **Durvalumab (Imfinzi®) en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).**

Cáncer de vías biliares (CVB):

- **Durvalumab (Imfinzi®) en combinación con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico.**

Carcinoma hepatocelular (CHC):

- ***Durvalumab (Imfinzi®) como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable.***
- ***Durvalumab (Imfinzi®) en combinación con tremelimumab está indicado como tratamiento alternativo al uso de monoterapia con durvalumab para pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable.***

Nueva dosificación

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Cuando IMFINZI se administra en combinación con otros agentes terapéuticos, consulte la información para prescribir de los agentes terapéuticos, para obtener más información.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
Monoterapia		
Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas [a,b]	Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 12 meses[c]

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
Carcinoma hepatocelular irresecable (CHCi)	***1500 mg cada 4 semanas [a,b]***	**Siempre y cuando se observe un beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable**
Terapia combinada		
Cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE)	**1500 mg[d] en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia**	**Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable**
Carcinoma hepatocelular irresecable (CHCi)	**Tremelimumab en dosis única con Durvalumab en intervalo regular (STRIDE): 300 mg[g] de tremelimumab como dosis inicial única en combinación con IMFINZI 1500 mg[g] en el Ciclo 1/Día 1, seguido de IMFINZI 1500 mg[b] cada 4 semanas como monoterapia**	**Siempre y cuando se observe un beneficio clínico o hasta toxicidad inaceptable**
Cáncer de vías biliares (CVB)	**1500 mg[e] en combinación con quimioterapia, cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia**	**Hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable**

a. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 10 mg/kg cada 2 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

b. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

c. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que la progresión de la enfermedad se confirme.

d. Los pacientes de CPM-EE con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con la dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

e. Los pacientes con CVB con un peso corporal de 36 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con la dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 36 kg.

f. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con quimioterapia, dosis de 20 mg/kg cada 3 semanas (21 días) antes de cirugía, seguida de monoterapia de 20 mg/kg cada 4 semanas después de cirugía hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

g. **Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg y tremelimumab 4 mg/kg hasta que el peso sea mayor de 30 kg.**

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Las reacciones adversas inmunomediadas que requieren manejo especifico se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento para IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab

Reacciones adversas	Gravedad[a]	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada/ enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis[b]
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Hepatitis inmunomediada	ALT o AST > 3- ≤ 5 x ULN o bilirrubina total > 1.5- ≤ 3 x ULN	Suspender la dosis[b]
	ALT o AST > 5- ≤ 10 x ULN	Suspender durvalumab e interrumpir tremelimumab de forma permanente
	AST o ALT Concurrente > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN[c]	Interrumpir de forma permanente
	ALT o AST > 10 x ULN O bilirrubina total > 3 x ULN	
Hepatitis inmunomediada en HCC (o afectación tumoral secundaria con valores basales anormales)[d]	ALT o AST > 2.5- ≤ 5 x BLV y ≤ 20 x ULN	Suspender la dosis[b]
	ALT o AST > 5-7 x BLV y ≤ 20 x ULN O ALT o AST 2.5-5 x BLV concurrente y ≤ 20 x ULN y bilirrubina total > 1.5- < 2 x ULN[c]	Suspender durvalumab e interrumpir tremelimumab de forma permanente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Reacciones adversas	Gravedad[a]	Modificación del tratamiento
	ALT o AST > 7 x BLV O > 20 x ULN lo que ocurra primero O bilirrubina > 3 x ULN	Interrumpir de forma permanente
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis[b]
	Grado 3 para IMFINZI monoterapia	Suspender la dosis[b]
	Grado 3 para IMFINZI +tremelimumab	Interrumpir tremelimumab de forma permanente[e]
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
	Perforación intestinal de cualquier grado	Interrumpir de forma permanente
Hipertiroidismo inmunomediado, tiroiditis	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica
Hipotiroidismo inmunomediado	Grado 2-4	Sin cambios
Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/ hipopituitarismo inmunomediadas	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica
Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada	Grado 2-4	Sin cambios
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5-3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis[b]
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3- 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente
Erupción cutánea o dermatitis Inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana o Grado 3	Suspender la dosis[b]
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Miositis/ polimiositis / rabdomiólisis inmunomediadas	Grado 2 o 3	Suspender la dosis[b,f]
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir de forma permanente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Reacciones adversas	Gravedad[a]	Modificación del tratamiento
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente
Miastenia gravis inmunomediada	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Encefalitis inmunomediada	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Síndrome de Guillain-Barré inmunomediado	Grado 2-4	Interrumpir de forma permanente
Otras reacciones adversas inmunomediadas[g]	Grado 2 o 3	Suspender la dosis[b]
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente

a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior de la normalidad (en inglés, upper limit of normal); BLV: Valor de línea basal (en inglés, baseline value).
b. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a ≤ Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.
c. Para pacientes con causa alternativa, siga las recomendaciones para aumentos de AST o ALTsin elevaciones concurrentes de bilirrubina.
d. Si la AST y la ALT son inferiores o iguales al ULN al inicio del estudio en pacientes conafectación hepática, suspender o interrumpir de forma permanentemente durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.
e. Interrumpir tremelimumab de forma permanente para Grado 3; sin embargo, el tratamiento con durvalumab puede reanudarse una vez que el evento se haya resuelto.
f. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a ≤ Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
g. Incluye trombocitopenia inmune, pancreatitis, artritis inmunomediada, y uveítis.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta ≤ Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe descontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de descontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles de IMFINZI en combinación con tremelimumab se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación sobre la posología.

Adultos mayores (≥ 65 años)
No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años).

Insuficiencia renal
Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 5.2).

Insuficiencia hepática
Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

IMFINZI en combinación con quimioterapia
Para CPNM resecable, CPCP-EE y CVB, cuando IMFINZI se administra en combinación con quimioterapia, administre IMFINZI antes de la quimioterapia el mismo día.

IMFINZI en combinación con tremelimumab
Para CHCi, cuando IMFINZI se administra en combinación con tremelimumab, administrar tremelimumab antes de IMFINZI el mismo día. IMFINZI y tremelimumab se administran como infusiones intravenosas separadas.

Nuevas precauciones y advertencias

Ante sospechas de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Según la severidad de la reacción adversa, IMFINZI o IMFINZI en combinación con tremelimumab debe ser suspendido o descontinuado de manera permanente. Se debe iniciar tratamiento con corticosteroides o terapia endocrina. Para eventos que requieran tratamiento con corticosteroides, y tras una mejoría a Grado ≤ 1, se debe iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.

Neumonitis inmunomediada
Se presentó neumonitis inmunomediada o enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección Posología y modo de administración. Para eventos de Grado 2, se debe iniciar una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva.
Para eventos de Grado 3 o 4, se debe iniciar una dosis inicial de 2 a 4 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente, seguida de una reducción progresiva.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio, se presentó neumonitis y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI® La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección Posología y modo de administración. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva en todos los grados.

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimuma. Se informó perforación intestinal y perforación del intestino grueso en pacientes que recibían IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis / diarrea o perforación intestinal, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección Posología y modo de administración. Los corticosteroides deben administrarse en una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva para los grados 2-4. Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha una perforación intestinal de CUALQUIER grado.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección Posología y método de administración. Para el hipotiroidismo inmunomediado, inicie el reemplazo de la hormona tiroidea según lo indicado clínicamente para los grados 2-4. Para el hipertiroidismo/ tiroiditis inmunomediadas, se puede implementar un tratamiento sintomático para los grados 2-4.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Insuficiencia suprarrenal Inmunomediada

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección Posología y método de administración. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los grados 2-4.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomática tal y como se recomienda en la sección Posología y método de administración. El tratamiento con insulina se puede iniciar según esté clínicamente indicado para los grados 2-4.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático tal y como se recomienda en la sección Posología y método de administración. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva y un reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado para los grados 2-4.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva para los grados 2-4.

Erupción cutánea inmunomediada

Se presentó erupción cutánea o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción cutánea o dermatitis, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección Posología y método de administración. Los corticosteroides deben administrarse con una

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva durante Grado 2 > 1 semana o Grado 3 y 4.

Miocarditis inmunomediada
Se produjo miocarditis inmunomediada, que puede ser mortal, en pacientes que recibieron IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 2-4 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una reducción progresiva para los grados 2-4. Si no hay mejoría dentro de 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, comience de inmediato una terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar una reducción progresiva de los corticosteroides y continuarla durante al menos 1 mes.

Otras reacciones adversas inmunomediadas
Dado el mecanismo de acción de IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección Posología y método de administración. Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miositis, polimiositis, rabdomiólisis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmune, pancreatitis, artritis inmunomediada, uveítis y encefalitis. Los corticosteroides deben administrarse con una dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida de una disminución gradual para los Grados 2-4.

Reacciones relacionadas con la infusión
Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI® o IMFINZI en combinación con tremelimumab. Para los Grado 1 o 2 de severidad, se pueden considerar premedicación para la profilaxis de reacciones a la infusión posteriores. Para los grados 3 o 4, maneje las reacciones graves relacionadas con la infusión según el estándar institucional, las pautas de práctica clínica apropiadas y/o las pautas de la sociedad.

Nuevas reacciones adversas
Resumen general de reacciones adversas al medicamento
La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21.5%), diarrea (16.3%) y erupción (erupción cutánea) (16.0%).

Lista tabulada de reacciones adversas
La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: Muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100); rara (≥ 1/10,000 a < 1/1000); muy rara (< 1/10,000); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis[a]	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Rara	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa aumentada o alanino aminotransferasa aumentada[a,b]	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis[a,c]	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal[d]	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis[e]	Poco frecuente	28 (0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Pancreatitis[f]	Poco frecuente	6 (0.2%)	Poco Frecuente	5 (0.17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo[g]	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo[h]	Frecuente	137 (4.6%)		0
	Tiroiditis[i]	Poco frecuente	23 (0.8%)	Rara	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Rara	3 (<0.1%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Rara	2 (<0.1%)	Rara	2 (<0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Desórdenes visuales	Uveítis	Rara	1 (<0.1%)		0
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Rara	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis[j]	Poco frecuente	9 (0.3%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea[k]	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito[l]	Muy frecuente	325 (10.8%)	Rara	1 (<0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (<0.1%)
	Penfigoide[m]	Rara	3 (<0.1%)	NA	0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico[n]	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior[o]	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía[a,p]	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis[r]	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (<0.1%)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
	Polimiositis[r]	No determinada[s]		No determinada[s]	5 (0.2%)
	Artritis inmunomediada	No determinada[t]		No determinada[t]	
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinada[t]		No determinada[t]	
	Encefalitis	No determinada[u]		No determinada[u]	
	Síndrome de Guillain-Barré[a]	No determinada[t]		No determinada[t]	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune[a]	Rara	2 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión[v]	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)

a. Incluyendo desenlace fatal.
b. Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
c. Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
d. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
e. Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
f. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
g. Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
h. Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
i. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
j. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
k. Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eczema y erupción cutánea.
l. Incluye prurito generalizado y prurito.
m. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
n. Incluye edema periférico e hinchazón periférica.
o. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
p. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
q. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
r. Incluye rabdomiólisis (como concepto médico único con miositis/polimiositis).
s. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
t. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

u. **La frecuencia notificada de los estudios clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de grado 5 (mortal) y otro fue de grado 2.**
v. **Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.**

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad para la monoterapia con IMFINZI

Tabla 4. Anomalías de laboratorio que empeoran desde el valor basal en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina sérica aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (CPCP), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 (CVB), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

La seguridad de STRIDE se basa en los datos de 462 pacientes del grupo de CHC (CHCi) y fue consistente con el perfil de seguridad conocido de IMFINZI + tremelimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006), IMFINZI en combinación con tremelimumab (75 mg Q4W; grupo pan-tumoral) en el conjunto de datos de seguridad agrupado en todos los tipos de tumor (n=2280) y STRIDE en el grupo de CHC (n=462).

Neumonitis mediada por inmunidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmunomediada en 92 (3.1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0.8%) pacientes, Grado 4 en 2 (<0.1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0.2%) pacientes. La mediana del tiempo aparición fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. IMFINZI fue descontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmunomediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9.9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1.8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con CPNM localmente avanzado, no resecable (n=475 en el grupo IMFINZI, y n=234 en el grupo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmunomediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI vs. 6 (2.6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0.8%) pacientes tratados con IMFINZI vs. 3 (1.3%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo de aparición en el grupo tratado con IMFINZI fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI vs. 6 en el grupo placebo.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se presentó neumonitis inmunomediada en 86 (3.8%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 30 (1.3%) pacientes, Grado 4 en 1 (< 0.1%) y Grado 5 en 7 (0.3%) pacientes. El tiempo medio hasta el inicio fue de 57 días (rango: 8-912 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 79 de los 86 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Siete pacientes también recibieron otros inmunosupresores. El tratamiento se interrumpió en 39 pacientes. La resolución se presentó en 51 pacientes.

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE, se presentó neumonitis inmunomediada en 6 (1.3%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente y Grado 5 (fatal) en 1 (0.2%) paciente. El tiempo medio hasta el inicio fue de 29 días (rango: 5-774 días). Seis pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y cinco de los 6 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

paciente también recibió otros inmunosupresores. El tratamiento se interrumpió en 2 pacientes. La resolución ocurrió en 3 pacientes.

Hepatitis inmunomediada
En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmunomediada en 67 (2.2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1.2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0.2%) y Grado 5 en 4 (0.1%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral
En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hepatitis inmunomediada en 80 (3.5%) pacientes, incluida la hepatitis de grado 3 en 48 (2.1%) pacientes, la hepatitis de grado 4 en 8 (0.4 %) pacientes y la hepatitis de grado 5 en 2 (< 0.1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 36 días (rango: 1-533 días).

Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 68 de los 80 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Ocho pacientes también recibieron otros inmunodepresores. El tratamiento se interrumpió en 27 pacientes. La resolución se produjo en 47 pacientes.

Grupo de CHC
En pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hepatitis inmunomediada en 34 (7.4%) pacientes, incluida la hepatitis de Grado 3 en 20 (4.3%) pacientes, la de Grado 4 en 1 (0.2%) paciente y la de Grado 5 (mortal) en 3 (0.6%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 29 días (intervalo: 13-313 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 32 de los 34 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Nueve pacientes también recibieron otros inmunodepresores. El tratamiento se interrumpió en 10 pacientes. La resolución se produjo en 13 pacientes.

Colitis inmunomediada
En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en 58 (1.9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0.3%) pacientes y Grado 4 in 2 (<0.1%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 43 pacientes.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo colitis o diarrea inmunomediada en 167 (7.3%) pacientes, incluido el Grado 3 en 76 (3.3%) pacientes y el Grado 4 en 3 (0.1%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 57 días (intervalo: 3-906 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 151 de los 167 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Veintidós pacientes también recibieron otros inmunodepresores. Se interrumpió el tratamiento en 54 pacientes. La resolución se produjo en 141 pacientes.

Se observó perforación intestinal en pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab.

Grupo de CHC
En pacientes que recibieron STRIDE, se produjo colitis o diarrea inmunomediada en 31 (6.7%) pacientes, incluido grado 3 en 17 (3.7%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (intervalo: 2-479 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 28 de los 31 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también recibieron otros inmunodepresores. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes. La resolución se produjo en 29 pacientes.
No se observó perforación intestinal en pacientes que recibieron STRIDE.

Endocrinopatías inmunomediadas
Hipotiroidismo inmunomediado
En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmunomediado en 245 (8.2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0.1%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmunomediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente descontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmunomediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 20 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 3 pacientes.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral
En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipotiroidismo inmunomediado en 209 (9.2%) pacientes, incluido el Grado 3 en 6 (0.3%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 85 días (rango: 1-624 días). Trece pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 8 de los 13 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día).
Doscientos cinco pacientes requirieron terapia endocrina. El tratamiento se interrumpió en 3 pacientes. La resolución se produjo en 52 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 25 pacientes o tiroiditis inmunomediada en 2 pacientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE, se presentó hipotiroidismo inmunomediado en 46 (10.0%) pacientes. El tiempo medio de inicio fue de 85 días (rango: 26-763 días). Un paciente recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todos los pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de los canales de calcio, o betabloqueante). La resolución ocurrió en 6 pacientes. El hipotiroidismo inmunomediado fue precedido por hipertiroidismo inmunomediado en 4 pacientes.

Hipertiroidismo inmunomediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmunomediado en 50 (1.7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. La mediana del tiempo de aparición fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente descontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmunomediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 62 (2.7%) pacientes, incluido grado 3 en 5 (0.2%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 33 días (rango: 4-176 días). Dieciocho pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 11 de los 18 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cincuenta y tres pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de los canales de calcio o betabloqueador). El tratamiento se interrumpió en 1 paciente. La resolución se produjo en 47 pacientes.

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 21 (4.5%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (0.2%) paciente. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 30 días (intervalo: 13-60 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y los cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Veinte pacientes requirieron otra terapia (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de los canales de calcio o betabloqueador). Un paciente interrumpió el tratamiento debido a hipertiroidismo.
La resolución se produjo en 17 pacientes.

Tiroiditis inmunomediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmunomediada en 12 (0.4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0.1%) pacientes. La

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

mediana del tiempo de aparición fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente descontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmunomediada.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se presentó tiroiditis inmunomediada en 15 (0.7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente.
El tiempo medio hasta el inicio fue de 57 días (rango: 22-141 días). Cinco pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 2 de los 5 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Trece pacientes requirieron otra terapia, incluyendo terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de los canales de calcio, o betabloqueante. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a tiroiditis inmunomediada. La resolución ocurrió en 5 pacientes.

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE, se produjo tiroiditis inmunomediada en 6 (1.3%) pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 56 días (intervalo: 7-84 días). Dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 1 de los 2 pacientes recibió tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Todas las pacientes requirieron otra terapia, incluida la terapia de reemplazo hormonal, tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueadores de los canales de calcio o betabloqueantes. La resolución se produjo en 2 pacientes.

Insuficiencia adrenal inmunomediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmunomediada en 14 (0.5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (<0.1%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue de 146 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente descontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmunomediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 33 (1.4%) pacientes, incluido grado 3 en 16 (0.7%) pacientes y grado 4 en 1 (<0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 105 días (intervalo: 20-428 días). Treinta y dos pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 10 de los 32 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Siete pacientes requirieron terapia endocrina. El tratamiento se interrumpió en 1 paciente. La resolución se produjo en 11 pacientes.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE, se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 6 (1.3%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente. El tiempo medio hasta el inicio fue de 64 días (rango: 43-504 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 1 de los 6 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). La resolución ocurrió en 2 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada Grado 3 en 1 (<0.1%) paciente. La mediana del tiempo de aparición fue de 43 días. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue descontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se presentó diabetes tipo 1 inmunomediada en 6 (0.3%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 1 (<0.1%) paciente y grado 4 en 2 (<0.1%) pacientes. El tiempo medio de inicio fue de 58 días (rango: 7-220 días). Todos los pacientes requirieron insulina. Se interrumpió el tratamiento en 1 paciente. La resolución se produjo en 1 paciente.

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE no se observó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 2 (<0.1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo de aparición de los eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente descontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmunomediado.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral

En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se presentó hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 16 (0.7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 8 (0.4%) pacientes. El tiempo medio hasta el inicio fue de 123 días (rango: 63-388 días).
Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 8 de los 16 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Cuatro pacientes también requirieron terapia endocrina. El tratamiento se interrumpió en 2 pacientes. La resolución ocurrió en 7 pacientes.

Grupo de CHC

En pacientes que recibieron STRIDE, se presentó hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediado en 5 (1.1%) pacientes. El tiempo medio de inicio de los eventos fue de 149

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

días (rango: 27-242 días). Cuatro pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 1 de los 4 pacientes recibió tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Tres pacientes también requirieron terapia endocrina. La resolución ocurrió en 2 pacientes.

Nefritis inmunomediada
En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmunomediada en 14 (0.5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0.1%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral
En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se produjo nefritis inmunomediada en 9 (0.4%) pacientes, incluido el grado 3 en 1 (<0.1%) paciente.
La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 79 días (intervalo: 39-183 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 7 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). El tratamiento se interrumpió en 3 pacientes. La resolución se produjo en 5 pacientes.

Grupo de CHC
En pacientes que recibieron STRIDE, se presentó nefritis inmunomediada en 4 (0.9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes. El tiempo medio hasta el inicio fue de 53 días (rango: 26-242 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 3 de los 4 recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). El tratamiento se interrumpió en 2 pacientes. La resolución ocurrió en 3 pacientes.

Erupción cutánea inmunomediada
En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmunomediados en 50 (1.7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0.4%) pacientes. La mediana del tiempo de aparición fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue descontinuado en 3 pacientes.
Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral
En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penphigoide) en 112 (4.9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 17 (0.7%) pacientes. El tiempo medio hasta el inicio fue de 35 días

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

(rango: 1-778 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, y 57 de los 112 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroides en dosis altas (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). El tratamiento se interrumpió en 10 pacientes. La resolución se presentó en 65 pacientes.

Grupo de CHC
En pacientes que recibieron STRIDE, se produjo erupción cutánea o dermatitis inmunomediada (incluido el penfigoide) en 26 (5.6%) pacientes, incluido el grado 3 en 9 (1.9%) pacientes y el grado 4 en 1 (0.2%) paciente. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 25 días (intervalo: 2-933 días). Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 14 de los 26 pacientes recibieron tratamiento con dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o equivalente por día). Un paciente recibió otros inmunodepresores. El tratamiento se interrumpió en 3 pacientes. La resolución se produjo en 19 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión
En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1.6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0.2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

IMFINZI + tremelimumab grupo pan-tumoral
En pacientes que recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab, se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión en 45 pacientes (2.0%), incluyendo Grado 3 en 2(<0.1%) pacientes. No hubo eventos de Grado 4 o 5.

Grupo de CHC
En pacientes que recibieron STRIDE, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 7 (1.5%) pacientes.

Pediátricos y adolescentes
No se ha establecido la seguridad de IMFINZI en combinación con tremelimumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se observaron nuevas señales de seguridad en un estudio clínico que evaluó a 50 pacientes pediátricos (< 18 años), en relación con los perfiles de seguridad conocidos de IMFINZI y tremelimumab en adultos. De los 50 pacientes inscritos en el estudio, 42 recibieron IMFINZI en combinación con tremelimumab y 8 recibieron IMFINZI solo.

Nuevas interacciones

Durvalumab es una inmunoglobulina y las vías de eliminación primaria de durvalumab son catabolismo proteico a través del sistema reticuloendotelial o distribución mediada dirigida; por lo tanto, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab, dado que no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción medicamentosa PK entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó interacción

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

medicamentosa PK clínicamente significativa. La interacción medicamentosa (PK) entre durvalumab en combinación con tremelimumab se evaluó en el estudio HIMALAYA y no se identificó ninguna interacción medicamentosa PK clínicamente significativa.

Finalmente, la Sala recomienda que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

La Sala aclara al interesado que en la información para prescribir ni en el inserto debe hacer alusión a indicaciones y posologías no aprobadas *"Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) resecable"*.

3.5 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. EYLIA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Expediente : 20039088
Radicado : 20241136506
Fecha : 31/05/2024
Interesado : BAYER S.A.

Composición: Cada VIAL/JERINGA contiene AFLIBERCEPT 2 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

EYLIA® está indicado para el tratamiento de
- degeneración macular asociada a la edad neovascular (húmeda) (DMAE húmeda)
- edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
- edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)
- edema macular diabético (EMD)
- neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

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

- Modificación de dosificación
- Inserto basado en CCDS / Versión 19 del 16 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20241136506
- IPP basada en CCDS / Versión 19 del 16 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20241136506

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241136506 se solicita modificación de dosificación y aprobación de inserto e información para prescribir basados en CCDS / Versión 19 del 16 de marzo de 2023 allegados mediante Radicado 20241136506.

Los cambios solicitados corresponden a flexibilización de la posología en EMD después de la fase de iniciación según criterio médico en lugar de una periodicidad fija, se proponen intervalos de hasta 16 semanas entre las administraciones, flexibilización posológica soportada en varios estudios clínicos publicados; las modificaciones adicionales incluyen actualización de datos de eficacia, cambios editoriales e inclusión de información sobre vida útil del producto.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información así:

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

EYLIA® es para inyección intravítrea. Debe ser administrado únicamente por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

<u>Pauta posológica</u>
Degeneración macular relacionada a la edad neovascular (húmeda) (DMRE húmeda)
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

El tratamiento con EYLIA® se inicia con una inyección mensual (cada cuatro semanas) para tres dosis consecutivas, seguida por una inyección cada 2 meses (8 semanas).

Con base en la valoración del médico de los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo de tratamiento podría mantenerse en dos meses o extenderse adicionalmente usando un régimen de administración de "tratar y extender", aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente hasta un mínimo de dos meses durante los primeros 12 meses de tratamiento.

No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones. De acuerdo al juicio del médico, la programación de las visitas de monitoreo podría ser más frecuente que la de las visitas de administración de inyecciones.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a 4 meses (16 semanas) entre inyecciones.

Edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina (OVCR)
La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra una vez al mes (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una. El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylia.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular secundario a la oclusión de rama de la vena de la retina (ORVR)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección).

Posterior a la inyección inicial, el tratamiento se debe administrar mensualmente (cada 4 semanas) hasta la estabilización de los resultados visuales y/o anatómicos. Pueden requerirse tres o más inyecciones consecutivas mensuales con una diferencia no menor a 4 semanas entre cada una.

El tratamiento se debe continuar y el intervalo se puede extender en función de los resultados visuales y/o anatómicos (régimen de tratar y extender).

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylia.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Generalmente, el monitoreo se debe efectuar en las visitas de inyección. Durante la extensión del intervalo de tratamiento y hasta que se complete el tratamiento, el cronograma de monitoreo debe ser establecido por el médico responsable del tratamiento en función de la respuesta de cada paciente.

Edema macular diabético (EMD)

La dosis recomendada de EYLIA® es de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección) administrado por inyección intravítrea una vez al mes durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguido de una inyección cada 2 meses.

Según el juicio del médico sobre los resultados visuales y/o anatómicos, el intervalo de tratamiento puede mantenerse en 2 meses o individualizarse, como con un régimen de dosificación de "tratar y extender", donde los intervalos tratamiento se aumentan gradualmente para mantener desenlaces visuales y/o anatómicos estables. Existen datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses (16 semanas). Si los resultados visuales y/o anatómicos se deterioran, el intervalo de tratamiento deberá acortarse en consecuencia. El intervalo mínimo entre administraciones de EYLEA debe ser de un mes (4 semanas).

El médico responsable del tratamiento debe determinar el programa de seguimiento.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento con Eylia.

Neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

La dosis recomendada de EYLIA® es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución inyectable).
Solo deben administrarse dosis adicionales si los resultados visuales y anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se tratan como manifestaciones nuevas de la enfermedad.

EYLIA® puede administrarse con una frecuencia de una vez al mes (4 semanas).

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:
No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal con EYLIA®.

Los datos disponibles no indican la necesidad de ajustar la dosis con EYLIA® en estos pacientes.

Pacientes geriátricos:

No es necesaria ninguna consideración especial.

Niños y adolescentes:
La seguridad y eficacia de EYLIA® no se ha estudiado en esta población.

Método de administración
Las inyecciones intravítreas deben realizarse conforme a los estándares médicos y los lineamientos aplicables, por un médico calificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, tienen que garantizarse anestesia y asepsia adecuadas, incluyendo microbicidas tópicos de amplio espectro (p. ej., povidona iodada, aplicada en la piel periocular, párpados y superficie ocular). Se recomienda desinfección quirúrgica de las manos, guantes estériles, campos estériles y un blefaróstato estéril (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, en los pacientes se debe monitorear una posible elevación de la presión intraocular. El monitoreo adecuado puede consistir en un control de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o una tonometría. En caso necesario, debe haber disponible un equipo estéril para paracentesis.

Después de la inyección intravítrea se debe instruir a los pacientes para que informen, inmediatamente, sobre cualquier síntoma sugestivo de endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento ocular, fotofobia, visión borrosa).

Cada jeringa precargada o vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

La jeringa precargada contiene más de la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 50 microlitros de solución para inyección). El volumen excedente debe expulsarse antes de aplicar la inyección (véase la sección "Instrucciones de uso y manejo").

Para eliminar todas las burbujas y para expulsar el exceso de fármaco, empuje despacio el émbolo hasta alinear el borde de la punta del embolo (no el extremo de la punta) con la línea de dosificación en la jeringa (equivalente a 50 microlitros, es decir, 2 mg de aflibercept).

Después de la inyección, cualquier producto no utilizado debe desecharse

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima *"ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA"*.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

3.5.2 BESPONSA® POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20187789
Radicado : 20241149700
Fecha : 18/06/2024
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina.
Tras la reconstitución 1 mL de solución contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable.

Indicaciones:
BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina- quinasa (ITQ).

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de Fertilidad, embarazo y lactancia
- Inserto Versión EuSmPC_14Dic2023_v1 allegado mediante radicado 20241149700
- IPP Versión EuSmPC_14Dic2023_v1 allegada mediante radicado 20241149700

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241149700 el interesado solicita modificaciones de dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias y fertilidad, embarazo y lactancia para Besponsa® polvo liofilizado para solución inyectable (1 mg de inotuzumab ozogamicina). Adicionalmente aprobación de inserto y la información para prescribir Versión EuSmPC_14Dic2023_v1 allegados mediante Radicado 20241149700.

El interesado allega una solicitud con modificaciones editoriales en el ítem de dosificación (posología), las cuales se mantienen en armonía con lo conceptuado por la Sala en el Acta No. 2 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.2.1.

Adicionalmente, se proponen ajustes de forma en el ítem de advertencias, incluyendo información relacionada con excipientes y contenido de sodio, así como la incorporación del ítem correspondiente a embarazo.

Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación y grupo etario

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 >0% determinada mediante un ensayo validado y sensible.

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos ≤10.000/mm3 antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora trasfinalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Posología
BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m^2 por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m^2),

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

8 (0,5 mg/m^2) y 15 (0,5 mg/m^2). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m^2 por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) y 15 (0,5 mg/m^2) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m^2 por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) y 15 (0,5 mg/m^2) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8[a]	Día 15[a]
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días[b]		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento			
Pacientes que han alcanzado una RC[c] o RCi[d]:			
Dosis (mg/m^2)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días[e]		
Pacientes que no han alcanzado una RC[c] o RCi[d]:			
Dosis (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días[e]		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

a. **+/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).**
b. **En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).**
c. **RC se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas ≥100×109/L y RAN ≥1×109/L) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.**
d. **RCi se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas <100×109/L y/o RAN <1×109/L) y la resolución de cualquier enfermedad extramedular.**
e. **Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.**

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA. Si se

reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las guías de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)

Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN ≥1×10^9/L	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a ≥1×10^9/L.
Recuento de plaquetas ≥50×10^9/L[a]	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a ≥50×10^9/L[a].
RAN <1×10^9/L y/o recuento de plaquetas <50×10^9/L[a]	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperen hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupere a ≥1×10^9/L y el recuento de plaquetas se recupere a ≥50×10^9/L[a], o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.
a. El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente
Bilirrubina total >1,5×LSN y AST/ALT >2,5×LSN	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a ≤1,5×LSN y de AST/ALT a ≤2,5×LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
	a ≤1,5×LSN o el AST/ALT no se recupera a ≤2,5×LSN
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente
Toxicidad no hematológica de grado ≥2[a] (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.
a. Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos (NCI CTCAE) versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las guías de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la dosificación por toxicidad

Duración de la interrupción de la dosificación por toxicidad	Modificación(es) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
>28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad.

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total ≤1,5 × límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) ≤2,5 × LSN (ver sección 5.2). Hay datos limitados de seguridad disponibles en pacientes con valores de bilirrubina total >1,5 × LSN y de AST/ALT >2,5 × LSN antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a ≤1,5 × LSN y de AST/ALT a ≤2,5 × LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total no se recuperan a ≤1,5 × LSN o si los valores de AST/ALT no se recuperan a ≤2,5 × LSN.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [Clcr] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min o 15-29 mL/min, respectivamente). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración
BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora.
No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo. BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de BESPONSA antes de la administración.

Nuevas precauciones y advertencias
Trazabilidad
A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)
Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue ≥ 50%:

- **pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;**
- **pacientes de ≥ 65 años; y**
- **pacientes con una bilirrubina sérica ≥ LSN antes del TCMH.**

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea ≥ LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad ≥55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente después de un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis.

Si se vigila solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben vigilar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben vigilar estrechamente las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y posteriormente con menos frecuencia, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA.

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS. Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias
Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia o la trombocitopenia grave, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Síndrome de lisis tumoral (SLT)
Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

En los pacientes con una carga tumoral alta se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración.

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT
Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas
Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatobiliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización
No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Excipientes
Contenido de sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 mg de inotuzumab ozogamicina; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento puede ser preparado para la administración con soluciones que contienen sodio y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

Nuevas datos Fertilidad, embarazo y lactancia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas mientras reciben BESPONSA.

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BESPONSA y por al menos 8 meses después de la dosis final. Los hombres con pareja femenina en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BESPONSA y por al menos 5 meses después de la dosis final.

Embarazo
No hay datos relativos al uso de inotuzumab ozogamicina en mujeres embarazadas. Según los hallazgos de seguridad preclínicos, inotuzumab ozogamicina puede producir daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

BESPONSA no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere los riesgos potenciales para el feto. Se debe informar del riesgo potencial para el feto a las mujeres embarazadas o a las pacientes que se queden embarazadas mientras reciben inotuzumab ozogamicina, o a los pacientes masculinos tratados que tengan parejas embarazadas.

Lactancia
No se dispone de datos relativos a la presencia de inotuzumab ozogamicina o sus metabolitos en la leche materna humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 2meses después de la dosis final.

Fertilidad
Según los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida con el tratamiento con inotuzumab ozogamicina. No se dispone de información sobre la fertilidad en pacientes. Antes del tratamiento, tanto los hombres como las mujeres se deben informar sobre la preservación de su fertilidad.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión EuSmPC_14Dic2023_v1 y la información para prescribir Versión EuSmPC_14Dic2023_v1 allegados mediante Radicado 20241149700.

3.5.3 PROQUAD®

Expediente : 20068498
Radicado : 20241159316
Fecha : 26/06/2024
Interesado : MERCK SHARP & DOHME LLC

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Composición: Cada 0,5mL contiene virus vivos atenuados de sarampión derivados de la cepa Edmonston B 3,00 log TCID50, virus vivos atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn 4,30 log TCID50, virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 3, log TCID50, virus vivos atenuados de varicela de la cepa Oka/Merck 3,99 log UFP.

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones:
ProQuad está indicado para la vacunación contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela en individuos de 12 meses a 12 años de edad.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación reacciones adversas
- Modificación uso en embarazo
- Inserto Versión 032024 allegado mediante radicado 20241159316
- IPP Versión 032024 allegado mediante radicado 20241159316

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20241159316 referente al producto Proquad® correspondiente a la composición que contiene por cada 0.5 mL virus vivos atenuados de sarampión derivados de la cepa Edmonston B 3,00 log TCID50, virus vivos atenuado de paperas de la cepa Jeryl Lynn 4,30 log TCID50, virus vivos atenuados de rubeola de la cepa Wistar RA 27/3 3, log TCID50, virus vivos atenuados de varicela de la cepa Oka/Merck 3,99 log UFP, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificación de dosificación, vía de administración, contraindicaciones, reacciones adversas, uso en embarazo, inserto e información para prescribir, ambos con Versión 032024.

En concreto solicita como novedad la aprobación de la vía de administración intramuscular, incluyendo el área anterolateral superior del muslo, la contraindicación en el embarazo y otras advertencias asociadas.

Como soporte presenta estudio identificado con código NCT00402831 / V221-036 de fase IIIb, abierto, aleatorio, comparado y multicentro de la inmunogenicidad y seguridad de ProQuad® (sarampión, paperas, rubéola y varicela – MMRV) cuando se administra por vía intramuscular (IM) o vía subcutánea (SC) a niños sanos de 12 a 18 meses de edad.

En total, se incluyeron 405 niños, distribuidos aleatoriamente en dos grupos: 202 recibieron la vacuna por vía intramuscular y 203 por vía subcutánea. La intervención

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

consistió en la administración de dos dosis, separadas por un intervalo de aproximadamente 30 días.

Los principales criterios de inclusión fueron: edad entre 12 y 18 meses, buen estado general de salud sin enfermedad aguda activa y seronegatividad basal para al menos uno de los antígenos incluidos en la vacuna (sarampión, paperas, rubéola o varicela), criterio que aplicaba particularmente para los análisis inmunológicos en población por protocolo. El objetivo primario del estudio fue demostrar la no inferioridad de la vía intramuscular respecto a la subcutánea en términos de tasa de respuesta serológica (SRR siglas en inglés) a los 28 días después de la primera dosis y 42 días después de la segunda dosis para los cuatro virus. Para ello, se estableció un margen de no inferioridad de –10 %.

A los 28 días después de la primera dosis, los resultados mostraron una tasa de respuesta serológica para el grupo IM en sarampión, papera, rubeola y varicela de 100%, 97.4%, 98.4% y 98.6% respectivamente, frente al grupo SC que tuvo respuesta serológica de 97.3%, 91.3%, 100% y 98.5% respectivamente. Utilizando un margen de ≥5 puntos porcentuales, se demostró la no inferioridad de la vía intramuscular (IM) en comparación con la vía subcutánea (SC) para los antígenos de sarampión, paperas y varicela, y no se cumplió para rubéola, ya que el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % para la diferencia entre tratamientos fue de –5.5 %.

Los resultados encontrados a los 42 días después de la segunda dosis, la tasa de respuesta serológica para el grupo IM en sarampión, papera, rubeola y varicela fue de 100%, 99.3%, 100% y 100% respectivamente, frente al grupo SC con respuesta serológica de 100%, 99.3%, 99.2% y 99.3% respectivamente.

Las diferencias entre grupos, junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %, evidenciaron la no inferioridad de la vía intramuscular, ya que, en todos los casos, el límite inferior del IC para la diferencia en las tasas de respuesta entre tratamientos fue superior al umbral predefinido de –10 %.

Desde el punto de vista de seguridad, se observó una alta incidencia de eventos adversos (EA) en ambos grupos, principalmente de carácter leve y autolimitado. Tras la primera dosis, el 80.7 % de los niños del grupo IM y el 86.2 % del grupo SC experimentaron al menos un evento adverso, mientras que los considerados atribuibles a la vacuna fueron del 52 % en el grupo IM y del 56.2 % en el grupo SC. Tras la segunda dosis, la frecuencia de EA fue del 74.6 % en el grupo IM y del 72 % en el grupo SC; los EA relacionados con la vacuna fueron menos frecuentes: 34.8% y 42.5%, respectivamente.

Los eventos adversos más frecuentes en el grupo intramuscular fueron: fiebre (≥ 38 °C) en el 62.8 %, irritabilidad, eritema local (15.4% tras la segunda dosis), dolor en el sitio de inyección (10.9 % tras la primera dosis) e hinchazón (6 % tras la segunda dosis). En el grupo subcutáneo, los eventos adversos más comunes fueron fiebre (68.3 %), eritema en el sitio de inyección (27 % tras la segunda dosis), dolor (5.9 % tras la primera dosis), hinchazón (12.5 % tras la segunda dosis) y exantema tipo sarampión o rubéola

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

(aproximadamente 2–3 %). En general, la reactogenicidad local fue más frecuente en la vía subcutánea. En cuanto a eventos adversos serios (SAEs), se reportaron seis casos en total entre ambos grupos, todos considerados no relacionados con la vacunación. Estos SAEs incluyeron patologías comunes en la infancia (como infecciones virales o cuadros febriles no complicados) y no hubo diferencias relevantes entre los grupos. La incidencia total de eventos adversos graves fue menor al 1.5 %, sin muertes ni abandonos del estudio atribuibles a efectos adversos.

Con base en la información aportada, la Sala considera que los resultados del estudio permiten recomendar la aprobación de la vía intramuscular y las demás modificaciones, con la siguiente información.

Nueva dosificación y vía de administración
Dosificación
Los individuos de 12 meses a 12 años de edad deben recibir una sola dosis de ProQuad administrada por vía intramuscular o subcutánea.

Si se va a administrar una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables, se puede utilizar ProQuad para esta dosis.

Si la primera dosis de una vacuna que contiene sarampión se administra entre los 6 meses de edad y antes de los 12 meses de edad (en una situación de riesgo tal como un brote de sarampión, o debido a recomendaciones oficiales) la respuesta a la vacuna se puede influenciar de forma adversa por los anticuerpos maternos circulantes. Por lo tanto, otra dosis de una vacuna que contiene sarampión se debe administrar a los 12 meses de edad o después. Una dosis posterior (tercera) se puede administrar si se justifica por las recomendaciones oficiales para una vacuna que contiene sarampión.

Si se requiere una segunda dosis de vacuna que contiene sarampión, paperas, rubeola y varicela, ProQuad puede ser administrada. Esta dosis suele administrarse a los 4 a 6 años de edad. Debe transcurrir al menos 1 mes entre una dosis de una vacuna que contiene sarampión como M-M-R II (vacuna de virus vivo contra sarampión, parotiditis y rubéola) y una dosis de ProQuad. Deben transcurrir al menos 3 meses entre una dosis de una vacuna que contiene varicela y ProQuad.

No administrar inmunoglobulina (IG) o Inmunoglobulina contra la Varicela Zóster (VZIG, por sus siglas en inglés) de forma concomitante con ProQuad.

Método de administración
PARA ADMINISTRACIÓN INTRAMUSCULAR O SUBCUTÁNEA. NO INYECTAR INTRAVASCULARMENTE.

La vacuna se inyecta en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en el área anterolateral superior del muslo.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

PRECAUCIÓN: Se debe utilizar una jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, detergentes y otras sustancias antivirales para cada inyección y/o reconstitución de ProQuad porque estas sustancias pueden inactivar los virus de la vacuna.

Para reconstituir la vacuna, utilizar únicamente el diluente suministrado debido a que no tiene preservantes u otras sustancias antivirales, que podrían inactivar los virus de la vacuna.

Es importante utilizar una jeringa y aguja estéril diferente para cada paciente para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

Extraer todo el volumen del solvente en una jeringa (si una jeringa prellenada se encuentra disponible, este paso no es necesario). Inyectar todo el contenido de la jeringa en el vial que contiene el polvo. Agitar suavemente hasta disolver por completo. Extraer todo el contenido de la vacuna reconstituida del vial en la misma jeringa e inyectar el volumen completo.

SE RECOMIENDA QUE LA VACUNA SEA ADMINISTRADA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE RECONSTITUIR, PARA MINIMIZAR PÉRDIDA DE POTENCIA. SI NO SE USA INMEDIATAMENTE, LA VACUNA RECONSTITUIDA PUEDE SER ALMACENADA ENTRE 2-8 °C, HASTA POR 30 MINUTOS. DESCARTAR SI LA VACUNA RECONSTITUIDA NO ES UTILIZADA DENTRO DE 30 MINUTOS.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente para material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Antes de la reconstitución, la vacuna liofilizada es una masa compacta cristalina de color blanco a amarillo pálido. ProQuad, cuando es reconstituido, es un líquido claro de color amarillo pálido a rosado claro.

Nuevas contraindicaciones
Historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo gelatina.

Historia de reacción anafilactoide a la neomicina.

Discrasias sanguíneas, leucemia, linfomas de cualquier tipo u otras neoplasias malignas que afecten la médula ósea o sistema linfático.

Terapia inmunosupresora (incluyendo corticosteroides en altas dosis); sin embargo, ProQuad no está contraindicado para uso en individuos que están recibiendo corticosteroides tópicos o dosis bajas de corticoesteroides, como se usan comúnmente para la profilaxis del asma o en pacientes que están recibiendo corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison. La vacunación con una vacuna viva atenuada, tal como varicela, puede resultar en una erupción más extensa asociada con la vacuna o en enfermedad diseminada en individuos que reciben dosis

inmunosupresoras de corticosteroides. Individuos que reciben medicamentos inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los individuos sanos.

Estados de inmunodeficiencia primaria y adquirida, incluyendo la inmunosupresión en asociación con el SIDA u otras manifestaciones clínicas de infección con virus de inmunodeficiencia humana, deficiencias inmunocelulares; y estados hipogamaglobulinémicos y disgamaglobulinémicos. Encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, neumonitis y muerte como consecuencia directa de la infección diseminada del virus de la vacuna del sarampión se han reportado en individuos severamente inmunocomprometidos vacunados de forma inadvertida con una vacuna que contiene sarampión.

Historia familiar de inmunodeficiencia congénita o hereditaria, a menos que se demuestre la inmunocompetencia del receptor potencial de la vacuna.

Tuberculosis activa no tratada.
Cualquier enfermedad febril con fiebre >38,5 °C (>101,3 °F); sin embargo, la fiebre de bajo grado en sí no es una contraindicación a la vacunación.

No dar ProQuad a mujeres embarazadas. Si se lleva a cabo la vacunación de mujeres pospúberes, se debe evitar el embarazo durante los 3 meses siguientes a la vacunación.

Nuevo Uso en embarazo
No se han realizado estudios con ProQuad en mujeres embarazadas. ProQuad no se debe administrar a mujeres embarazadas; además, el embarazo se debe evitar durante 3 meses después de la vacunación.

En la orientación de mujeres que se vacunan de forma inadvertida cuando están embarazadas o quedan embarazadas dentro de los 3 meses posteriores a la vacunación, el médico debe tener conocimiento de lo siguiente: (1) Los reportes han indicado que contraer sarampión tipo salvaje durante el embarazo aumenta el riesgo fetal. Se ha observado aumento en las tasas de aborto espontáneo, muerte fetal, defectos congénitos y prematuridad posterior al sarampión tipo salvaje durante el embarazo. No existen estudios adecuados de la cepa atenuada (vacuna) del virus del sarampión en el embarazo. Sin embargo, sería prudente asumir que la cepa del virus de la vacuna también es capaz de inducir efectos fetales adversos; (2) La infección de parotiditis durante el primer trimestre de embarazo puede aumentar la tasa de aborto espontáneo. Aunque se ha demostrado que el virus de la vacuna contra la parotiditis infecta la placenta y el feto, no existe evidencia que cause malformaciones congénitas en humanos; (3) La infección por rubéola de tipo salvaje durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, puede provocar un aborto espontáneo, una muerte fetal o el síndrome de rubéola congénita (CRS, por sus siglas en inglés, *Congenital Rubella Syndrome*). En una encuesta de 18 años que involucró a más de 1200 mujeres embarazadas que recibieron la vacuna contra la rubéola dentro de los 3 meses antes o después de la concepción (de quienes 683 recibieron la cepa Wistar RA 27/3), ninguno de los recién nacidos presentó anomalías compatibles con CRS.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

La vigilancia posterior a la comercialización identificó que CRS está asociado con una cepa de la vacuna contra la rubéola luego de la vacunación inadvertida de una mujer embarazada con una vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola; y (4) la varicela tipo salvaje puede causar algunas veces daño al feto.

Nuevas reacciones adversas
Niños de 12 a 23 meses de edad
En estudios clínicos, ProQuad se administró subcutáneamente a 6038 niños de 12 a 23 meses de edad sin administración concomitante. ProQuad fue generalmente bien tolerado.

Los niños recibieron la formulación estable en refrigeración o la formulación congelada de ProQuad y fueron monitoreados durante 6 semanas después de la vacunación. Los perfiles de seguridad fueron similares para las dos formulaciones. La seguridad de la formulación congelada de ProQuad se comparó con la seguridad de M-M-R II y VARIVAX administrados concomitantemente en dos sitios de inyección diferentes. El perfil de seguridad de ProQuad fue similar al de las vacunas de los componentes mencionados anteriormente.

Las únicas experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna que se reportaron en una tasa significativamente superior en los individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección separados fueron fiebre (≥38,9 °C [≥102 °F] equivalente a la oral o anormal) (21,5% versus 14,9%, respectivamente), y sarpullido tipo sarampión (3,0% versus 2,1%, respectivamente). Tanto la fiebre como el sarpullido tipo sarampión ocurrió usualmente dentro de los 5 a los 12 días siguientes a la vacunación, fueron de corta duración, y se resolvieron sin secuelas a largo plazo.
Dolor/sensibilidad/molestia en el sitio de inyección se reportaron en una tasa estadísticamente menor en individuos que recibieron ProQuad que en individuos que recibieron M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante en sitios de inyección diferentes (22,0% versus 26,7%, respectivamente). La única experiencia adversa del sitio de inyección relacionada con la vacuna que fue más frecuente entre los receptores de ProQuad que en los receptores de M-M-R II y VARIVAX fue el sarpullido en el sitio de inyección (2,3% versus 1,5%, respectivamente).

A través de los estudios clínicos, se reportaron las siguientes experiencias adversas como relacionadas con la vacuna por el investigador en individuos después de una dosis única de ProQuad (excluyendo eventos únicos con una frecuencia de ≤0,02%). Varias experiencias adversas se solicitaron en los estudios clínicos y se designaron con el símbolo (†).

[Muy común (≥1/10); Común (≥1/100, <1/10); Poco común (≥1/1.000, <1/100); Raro (≥1/10.000, <1/1.000)]

Infecciones e Infestaciones
Común: **Infección respiratoria superior**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

Poco común: **gastroenteritis, infección de oído/ otitis, nasofaringitis, otitis media, faringitis, infección viral, brote viral**
Raro: **amigdalitis, varicela†, gastroenteritis viral**

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
Raro: **linfadenopatía**

Trastornos del sistema inmune
Raro: **alergia/hipersensibilidad**

Trastornos del metabolismo y nutrición
Poco común**: anorexia, disminución del apetito**

Trastornos psiquiátricos
Común: **irritabilidad**
Poco común**: llanto, insomnio, trastorno del sueño**
Raro: **agitación, apego**

Trastornos del sistema nervioso
Poco común: **convulsión febril, somnolencia**
Raro: **ataxia, dolor de cabeza, letargo**

Trastornos oculares
Raro: **conjuntivitis, lagrimeo, molestia visual**

Trastorno del oído y laberinto
Raro: **dolor de oído**

Trastornos vasculares
Raro: **enrojecimiento**

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
Poco común: **tos, congestión nasal, congestión respiratoria, rinorrea**
Raro: **sibilancia**

Trastornos gastrointestinales
Común: **diarrea, vómito**
Raro: **náuseas**

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Común: **sarpullido tipo sarampión†, sarpullido, sarpullido tipo varicela†**
Poco Común: **dermatitis (incluyendo por contacto y atópica), eritema, sarpullido tipo rubéola†, urticaria, exantema viral**
Raro: **erupción por medicamento, exantema**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
Muy común: **fiebre ≥38,9 °C ([≥102 °F] equivalente a oral o anormal)†, eritema† o dolor/sensibilidad/molestia† en el sitio de inyección**
Común: **equimosis o inflamación† en el sitio de inyección, sarpullido en el sitio de inyección†**
Poco Común: **astenia/fatiga, induración o calor en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, masa/hinchazón en el sitio de inyección, malestar**
Raro: **enfermedad tipo gripe/influenza, decoloración en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, dolor, dolor/sensibilidad/molestia**

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento
Raro: **contusión**

Otras Experiencias Adversas
Adicionalmente, las experiencias adversas con el uso posterior a la comercialización de ProQuad y/o en estudios clínicos y/o uso posterior a la comercialización de M-M-R II, las vacunas de sus componentes, y VARIVAX, sin tener en cuenta la causalidad o frecuencia, se resumen a continuación.

Infecciones e Infestaciones
sarampión atípico, celulitis, epididimitis, herpes zóster†, infección, sarampión, orquitis, parotiditis, infección respiratoria, infección de piel, varicela (cepa de la vacuna)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
anemia aplásica, linfadenitis, linfoadenopatía regional, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune
reacción anafilactoide, anafilaxia y fenómenos relacionados tal como edema angioneurótico, edema facial, y edema periférico, anafilaxia en individuos con o sin historia de alergia

Trastornos psiquiátricos
apatía

Trastornos del sistema nervioso
Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), convulsiones afebriles, meningitis aséptica (ver a continuación), parálisis de Bell, accidente cerebrovascular, mareo, encefalitis† (ver a continuación), encefalopatía (ver a continuación), síndrome de -Guillain Barré, hipersomnia, encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión, meningitis‡, parálisis ocular, parestesia, polineuritis, polineuropatía, panencefalitis esclerosante subaguda (ver a continuación), síncope, mielitis transversa, temblores

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

‡ Se han notificado casos causados por varicela de tipo salvaje o varicela de cepa vacunal en individuos inmunocomprometidos e inmunocompetentes a los que se administró VARIVAX (la misma cepa de vacuna contra la varicela que en ProQuad).

Trastornos oculares
edema del párpado, irritación, retinitis necrotizante (reportada solo en individuos inmunocomprometidos), neuritis óptica, retinitis, neuritis retrobulbar

Trastorno del oído y laberinto
sordera nerviosa

Trastornos vasculares
extravasación

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales
espasmo bronquial, bronquitis, neumonitis, neumonía, congestión pulmonar, rinitis, sinusitis, estornudos, dolor de garganta

Trastornos gastrointestinales
dolor abdominal, hematoquecia, úlceras de la boca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
eritema multiforme, púrpura Henoch -Schönlein, paniculitis, prurito, púrpura, induración de la piel, síndrome de -Stevens Johnson, edema hemorrágico agudo de la infancia.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos
artritis y/o artralgia (usualmente transitorio y rara vez crónico [ver a continuación]), dolor musculoesquelético, mialgia, inflamación

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración
molestias en el sitio de inyección (ardor y/o escozor de corta duración, edema/hinchazón, sarpullido tipo urticaria, hematoma, induración, hinchazón, vesículas, reacción maculopapulosa), inflamación, papilitis, rigidez, sarpullido tipo varicela, sensación de calor y calor al tacto

Muerte por varias causas, y en algunos casos desconocidas, rara vez se han reportado después de la vacunación con las vacunas contra sarampión, parotiditis, y rubéola; sin embargo, no se ha establecido una relación causal en individuos sanos. No se reportaron muertes o secuelas permanentes en un estudio de vigilancia posterior a la comercialización publicado en Finlandia que involucró a 1,5 millones de niños y adultos que fueron vacunados con M-M-R II de 1982 a 1993.

Encefalitis y encefalopatía se han reportado en una frecuencia aproximada de una por cada 3 millones de dosis de la combinación de la vacuna de sarampión, parotiditis, y rubéola contenida en M-M-R II. Desde 1978, la vigilancia posterior a la comercialización de M-M-R

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

II indica que los eventos adversos serios tales como encefalitis y encefalopatía continúan siendo reportados rara vez. El riesgo de esos trastornos neurológicos serios después de la administración de la vacuna viva de sarampión continúa siendo mucho menos que para la encefalitis y encefalopatía con sarampión de tipo salvaje (1 por 1000 casos reportados).

En individuos severamente inmunocomprometidos inadvertidamente vacunados con vacuna que contiene sarampión, encefalitis por cuerpos de inclusión por sarampión, neumonitis y desenlace fatal como consecuencia directa de la diseminación de la infección del virus sarampión de la vacuna se han reportado; También se han reportado las paperas diseminadas y la infección por virus de la vacuna contra la rubéola.

Artralgia y/o artritis (usualmente transitorios y rara vez crónicos), y polineuritis son características de infección con la rubéola tipo salvaje y varían en frecuencia y severidad con la edad y el género, siendo mayor en mujeres adultas y menor en niños prepúberes. Después de la vacunación en niños, las reacciones en articulaciones son generalmente menos comunes (0 a 3%) y de duración breve. En mujeres, las tasas de incidencia de artritis y artralgia son generalmente más altas que las observadas en niños (12 a 20%), y las reacciones tienden a ser más marcadas y de duración más larga. Los síntomas pueden persistir durante unos meses o en raras ocasiones durante años. En niñas adolescentes, las reacciones parecen ser intermedias entre las observadas en niños y mujeres adultas. Incluso en mujeres mayores (35 a 45 años), estas reacciones son generalmente bien toleradas y rara vez interfieren con las actividades normales.

La artritis crónica se ha asociado con la infección de rubéola de tipo salvaje y se ha relacionado con virus persistente y/o antígeno viral aislado de tejidos corporales. Los receptores de la vacuna muy rara vez han desarrollado síntomas articulares crónicos.

Se han presentado reportes de panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, por sus siglas en inglés) en niños que no tenían historia de infección con sarampión de tipo salvaje, pero recibieron la vacuna de sarampión. Algunos de estos casos pueden haber resultado de un sarampión no reconocido en el primer año de vida o posiblemente de la vacunación contra el sarampión.

Basado en la distribución estimada de la vacuna de sarampión en Estados Unidos (EE. UU.), la asociación de casos de SSPE a la vacunación contra el sarampión es aproximadamente un caso por millón de vacunas distribuidas. Esto es mucho menos que la asociación con la infección con sarampión de tipo salvaje, 6 a 22 casos de SSPE por millón de casos de sarampión. Los resultados de un estudio de caso -control retrospectivo realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE. UU. sugieren que el efecto general de la vacuna contra el sarampión ha sido proteger contra SSPE al prevenir el sarampión con su riesgo inherente más alto de SSPE.

Casos de meningitis aséptica se han reportado después de la vacunación contra el sarampión parotiditis, y rubéola. Aunque se ha demostrado una relación causal entre las

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

otras cepas de la vacuna de parotiditis y meningitis aséptica, no existe evidencia que vincule la vacuna de parotiditis Jeryl Lynn™ con la meningitis aséptica.

Niños que recibieron ProQuad por vía intramuscular
En un ensayo clínico, 405 niños recibieron ProQuad ya sea por vía intramuscular (n=202) o subcutánea (n=203). Los perfiles generales de seguridad de las vías de administración intramuscular y subcutánea fueron comparables; sin embargo, menos sujetos experimentaron reacciones adversas en el sitio de inyección en el grupo intramuscular.

Estudio de Vigilancia de Seguridad Observacional Posterior a la Comercialización
Se evaluó la seguridad en un estudio observacional que incluyó a 69.237 niños vacunados con ProQuad de 12 meses a 12 años de edad. Un grupo de comparación histórica incluyó a 69.237 sujetos similares en edad, género, y fecha de vacunación (día y mes) a quienes se les administró M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de las convulsiones febriles que ocurrieron con diversos intervalos de tiempo después de la vacunación en niños de 12 a 60 meses de edad que nunca habían sido vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola, o varicela, ni tenían historia de infecciones de tipo salvaje (N=31.298 vacunados con ProQuad, incluyendo 31.043 que tenían de 12 a 23 meses de edad). La incidencia de convulsiones febriles también se evaluó en un grupo control histórico de niños que habían recibido su primera vacunación con M-M-R II y VARIVAX de forma concomitante (N=31.298, incluyendo 31.019 que tenían de 12 a 23 meses de edad). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad general de ProQuad en el período de 30 días después de la vacunación en niños de 12 meses a 12 años de edad.

En estudios clínicos previos al Registro Sanitario, se observó un aumento en la fiebre 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1) comparado con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) administrados concomitantemente. En el estudio de vigilancia observacional posterior a la comercialización, los resultados del análisis de seguridad primario revelaron un aumento aproximado del doble en el riesgo de convulsiones febriles en el mismo período de tiempo de 5 a 12 días después de la vacunación con ProQuad (dosis 1). La incidencia de las convulsiones febriles 5 a 12 días después de ProQuad (dosis 1) (0,70 por 1000 niños) fue más alta que en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente (0,32 por 1000 niños) [riesgo relativo (RR) 2,20, intervalo de confianza (CI) 95%: 1,04, 4,65)]. La incidencia de las convulsiones febriles 0 a 30 días después de ProQuad (dosis 1) (1,41 por 1000 niños) fue similar a la observada en niños que recibieron M-M-R II y VARIVAX concomitantemente [RR 1,10, CI 95%: 0,72, 1,69)]. Ver Tabla 1. Los análisis de seguridad generales revelaron que los riesgos de fiebre (RR=1,89; 95% CI: 1,67, 2,15) y sarpullido (RR=1,68; 95% CI: 1,07, 2,64) fueron significativamente más altos después de ProQuad (dosis 1) comparado con aquellos que recibieron las primeras dosis concomitantes de M-M-R II y VARIVAX, respectivamente. Todos los eventos médicos que resultaron en hospitalización o visitas al servicio de urgencias se compararon entre el grupo al cual se le administró ProQuad y el grupo de comparación histórico, y no se identificaron otras preocupaciones de seguridad en este estudio.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

Tabla 1
Convulsiones Febriles Confirmadas Días 5 a 12 y 0 a 30 Después de la Vacunación con ProQuad (dosis 1) Comparado con la Vacunación Concomitante con M-M-R II y VARIVAX (dosis 1) en Niños de 12 a 60 Meses de Edad

Período de tiempo	Cohorte ProQuad (N=31.298)		Cohorte MMR+V (N=31.298)		Riesgo relativo (95% CI)
	n	Incidencia por 1.000	n	Incidencia por 1.000	
5 a 12 días	22	0,70	10	0,32	2,20, (1,04, 4,65).
0 a 30 días	44	1,41	40	1,28	1,10, (0,72, 1,69).

En este estudio observacional posterior a la comercialización, no se observó ningún caso de convulsión febril durante el período de 5 a 12 días posvacunación entre los 26.455 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y/o VARIVAX (25.212 como segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, 1.056 como una segunda dosis de M-M-R II, y 187 como una segunda dosis de VARIVAX). Además, se disponía de datos generales detallados de seguridad de 25.212 niños que recibieron ProQuad como una segunda dosis de M-M-R II y VARIVAX, la mayoría de ellos (95%) entre los 4 y 6 años de edad, y un análisis de estos datos por un comité de monitoreo de datos externo e independiente no identificaron ninguna preocupación de seguridad específica.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 032024 y la información para prescribir Versión 032024 allegados mediante Radicado 20241159316.

3.5.4 IMFINZI® 50 mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20241010000
Fecha : 18/01/2024
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL de IMFINZI® concentrado para solución para infusión contiene 50 mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión; 50 mg/mL en vial monodosis para administración intravenosa.
Solución estéril, sin conservantes, transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, libre de partículas visibles.

Indicaciones:
Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)
IMFINZI® (durvalumab) en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 ≥ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

IMFINZI® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Cáncer de vías biliares (CVB) IMFINZI® en combinación con gemcitabina y cisplatino
Está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación precauciones y advertencias
- Modificación reacciones adversas
- IPP Clave: 5-2023, de 15 de diciembre de 2023, Doc ID-004465526 v11.0allegado mediante radicado 20241010000

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241010000 el interesado solicita evaluación farmacológica para modificación de indicaciones, dosificación; precauciones y advertencias; y reacciones adversas para Imfinzi® 50 mg/mL concentrado para solución para infusión. Adicionalmente aprobación de IPP Clave: 5-2023, de 15 de diciembre de 2023, Doc ID-004465526 v11.0 allegados mediante Radicado 20241010000.

La Sala encuentra que las modificaciones solicitadas en su mayoría consisten en actualización de la información farmacológica relacionadas con la administración del medicamento e información sobre seguridad que considera pertinente. Adicionalmente, la Sala informa al interesado que en numeral 3.4.2.15., fue aprobada las siguientes indicaciones.

Indicaciones:

Carcinoma hepatocelular:
• En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irresecable.

• Durvalumab en combinación con tremelimumab está indicado como tratamiento alternativo al uso de monoterapia con durvalumab para pacientes adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irresecable.

La Sala aclara al interesado que en la información para prescribir ni en el inserto debe hacer alusión a indicaciones y posologías no aprobadas, por ejemplo, *"Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) resecable"*.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

La Sala aclara al interesado que la información farmacológica actualizada para el producto de la referencia fue aprobada en el numeral (3.4.2.15).

Siendo las 16:00 del día 11 de julio de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

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

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia