

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Contenido                                                                 |    |
| ACTA No. 12 DE 2025 Primera parte                                         | 3  |
| ORDEN DEL DÍA                                                             | 3  |
| 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM                                                | 3  |
| 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS                                                      | 4  |
| 3.1.1 Medicamentos de síntesis                                            | 4  |
| 3.1.1.1 RETSEVMO® 40mg                                                    | 4  |
| 3.1.1.2 RETSEVMO® 80 mg                                                   | 7  |
| 3.1.1.3 RAXONE® 150 mg tabletas recubiertas                               | 10 |
| 3.1.1.4 SCEMBLIX® 20 mg tabletas recubiertas                              | 12 |
| 3.1.1.5 DIOTUL® 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS                            | 14 |
| 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES                                         | 15 |
| 3.4.1. Medicamentos de síntesis                                           | 15 |
| 3.4.1.1 BRIVIACT® 10 mg                                                   | 15 |
| BRIVIACT® 25 mg comprimidos recubiertos                                   | 15 |
| BRIVIACT® 50 mg comprimidos recubiertos                                   | 15 |
| BRIVIACT® 100 mg comprimidos recubiertos                                  | 15 |
| 3.4.1.2 BRIVIACT® 10 mg/mL solución oral                                  | 28 |
| 3.4.1.3 BRIVIACT® 10 mg/mL solución inyectable para perfusión             | 40 |
| 3.4.1.4 LYNPARZA® 100 mg                                                  | 53 |
| LYNPARZA® 150 mg                                                          | 53 |
| 3.4.2 Medicamentos biológicos                                             | 70 |
| 3.4.2.1 CLOTTAFAC® 1.5g/100mL POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE | 70 |
| 3.6 MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS      | 73 |
| 3.6.1 PROLIA®                                                             | 73 |
| 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS                 | 87 |
| 3.7.1 XIGDUO® XR 10mg/1000mg TABLETAS RECUBIERTAS                         | 87 |
| 3.7.2 JARDIANCE DUO® 12.5 mg/1000 mg                                      | 88 |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

|       |                                                        |     |
|-------|--------------------------------------------------------|-----|
| 3.7.3 | FOSTER® 100 mcg / 6 mcg SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN ..... | 90  |
| 3.7.4 | NATELE® EASYGELS.....                                  | 90  |
| 3.7.5 | KEYTRUDA 100 mg.....                                   | 93  |
| 3.7.6 | AKEEGA® 100 mg/500 mg .....                            | 93  |
|       | AKEEGA® 50 mg/500 mg.....                              | 93  |
| 3.7.7 | DIOTUL® .....                                          | 94  |
| 3.7.8 | PEPTOBISMOL® SUSPENSION .....                          | 94  |
| 3.7.9 | LYNPARZA® 100 mg .....                                 | 94  |
|       | LYNPARZA® 150 mg .....                                 | 94  |
| 3.8   | ACLARACIONES .....                                     | 95  |
| 3.8.1 | KEYTRUDA® 100 mg .....                                 | 95  |
| 3.9   | UNIRS.....                                             | 122 |
| 3.9.1 | CICLOSPORINA .....                                     | 122 |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





 @Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

#### ACTA No. 12 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 27, 28 DE NOVIEMBRE Y 01, 02, 03, 04, 05 DE DICIEMBRE DE 2025

#### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
  - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
    - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
    - 3.4.2. Medicamentos biológicos
  - 3.6 MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
  - 3.7 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
  - 3.8 ACLARACIONES
  - 3.9. UNIRS

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos 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. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dr. Andrey Forero Espinosa  
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez  
Dr. William Saza Londoño  
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez  
Dra. Sandra María Montoya Escobar  
Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1 Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 RETSEVMO® 40mg

Expediente : 20232107  
Radicado : 20221137360 / 20241228334 / 20251141017  
Fecha : 03/07/2025  
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

**Composición:** Cada cápsula dura contiene 40 mg de Selpercatinib

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

#### Indicaciones:

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva  
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva.

Cáncer de tiroides medular con RET mutante  
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica.

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva  
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

   

@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**Solicitud:** Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación en la Resolución No. 20250222894 del 03 de junio de 2025 para la indicación de cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positivo en pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento de yodo radioactivo (si el yodo radioactivo estuviese indicado) en la evaluación farmacológica del producto Retsevmo®.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en los Radicados 20221137360 / 20241228334 / 20251141017, referente al producto Retsevmo® cápsula dura que contiene 40 mg de selpercatinib, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora observa que el interesado interpone recurso de reposición contra la Resolución No. 20250222894 del 3 de junio de 2025, particularmente por la negación de la indicación de *“cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positivo en pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radioactivo (si este estuviese indicado)”*.

El interesado sostiene que la negativa carece de un análisis técnico suficiente y de motivación adecuada. Desde el punto de vista genético y farmacológico explica que, en el contexto del cáncer, el gen RET puede presentar mutaciones puntuales o reordenamientos cromosómicos que generan proteínas de fusión con potencial oncogénico. Alega que esta activación de RET justificaría la actividad consistente del inhibidor selectivo selpercatinib, independientemente de la histología tumoral específica.

Afirma que la evidencia preclínica y clínica demuestra una actividad consistente en tumores impulsados por RET, destacando que en el estudio LIBRETTO-001 se observaron respuestas objetivas en todas las histologías tiroideas, con tasas comparables a las reportadas en cáncer de pulmón no microcítico RET-positivo. Según el interesado, esta consistencia es biológicamente plausible dado que el gen RET actuaría como impulsor común de la enfermedad.

Como soporte, refiere que en LIBRETTO-001, con 65 pacientes  $\geq 12$  años con cáncer de tiroides con fusión RET+, la tasa de respuesta completa fue del 15% y la parcial del 73.8%, con supervivencia libre de progresión a 12 meses del 95.8% en pacientes sin terapia previa y del 70.6% en los pretratados. Sostiene que estos resultados superarían los obtenidos con inhibidores multiquinasa como lenvatinib y sorafenib, y que el perfil de seguridad también sería más favorable. Adiciona datos del ensayo LIBRETTO-431 en cáncer de pulmón RET+, donde selpercatinib retrasó el deterioro funcional y mostró mejor tolerabilidad frente a esquemas basados en platinos, argumentando que ello refuerza la relevancia clínica del medicamento en tumores RET-dependientes.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El interesado insiste en que la baja prevalencia del cáncer tiroideo con fusión RET, especialmente en población pediátrica, donde el cáncer de tiroides es extremadamente raro y las fusiones RET lo son aún más, hace prácticamente imposible obtener muestras suficientes para estudios confirmatorios tradicionales. Por ello, considera científicamente válida la extrapolación desde adultos y cohortes pequeñas.

Adicionalmente, argumenta que selpercatinib ha sido aprobado en más de 40 países, incluidos los países de referencia del Decreto 677 de 1995, por lo que solicita la aplicación de los parágrafos 1 y 2 del artículo 27. Señala errores formales en la resolución (radicados, fechas, tablas de inserto e información duplicada) y afirma que la autoridad no analizó explícitamente la utilidad, conveniencia y seguridad de la indicación negada, lo que configuraría falta de motivación suficiente y afectación del derecho a la salud.

La evidencia fundamental para esta indicación proviene del estudio fase I/II LIBRETTO-001 (corte mayo 2023), complementado con datos de LIBRETTO-431 en cáncer de pulmón avanzado RET+ y LIBRETTO-531 en cáncer medular tiroideo avanzado RET-mutado.

El estudio LIBRETTO-001 incluyó 65 pacientes, de los cuales 41 tenían terapia previa y 24 sin terapia previa. La población es heterogénea en líneas previas, edad, estadio y características tumorales. En todos los grupos predomina enfermedad en estadio IV (100% sin tratamiento previo y 87.8% en pretratados). Aunque las tasas de respuesta objetiva son elevadas, se basan en desenlaces sustitutos (ORR), cuya correlación con beneficios clínicos relevantes —supervivencia global o calidad de vida— no está establecida para cáncer de tiroides con fusión RET positiva.

La Sala destaca que la mediana de supervivencia global no se ha alcanzado, que la duración de la respuesta es inmadura y que no existen estudios comparativos controlados ni confirmatorios para esta indicación, a diferencia de lo ocurrido con CPCNP RET+ y con carcinoma medular de tiroides RET-mutado, donde sí se desarrollaron estudios fase 3 específicos.

En cuanto a la población pediátrica, la evidencia es prácticamente inexistente: la representación de adolescentes es mínima y no permite evaluar seguridad a largo plazo, toxicidad en crecimiento y maduración, ni impacto diferencial según estadio de desarrollo. La rareza de la enfermedad, aunque comprensible, no suple la ausencia de evidencia, ni reemplaza la necesidad de datos específicos de seguridad y eficacia en la población diana.

Sobre la extrapolación desde otras patologías RET-dependientes, la Sala considera que no es posible asumir que un tumor con fusión RET se comporta igual que uno

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

con mutación RET. Es cierto que el gen RET puede activarse de forma aberrante mediante fusiones, mutaciones puntuales o sobreexpresión, lo que desencadena las vías de supervivencia celular, proliferación, migración y diferenciación celular. No obstante, el sitio de la alteración determina distintos grados de transformación de la tirosina cinasa: las fusiones y las mutaciones pueden generar activación oncogénica, pero con mecanismos y magnitudes diferentes según afecten regiones extracelulares, transmembrana o intracelulares.

Por otra parte, las aprobaciones internacionales constituyen un referente, la normativa colombiana exige un análisis independiente y suficiente para cada indicación, valorando utilidad, conveniencia y seguridad conforme al contexto regulatorio nacional.

Por estas razones, y tras valorar integralmente la información aportada, la Sala considera que la argumentación presentada en el recurso de reposición no controvierte el concepto de la Sala en el sentido que persiste la incertidumbre de un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada. En consecuencia, la Sala recomienda ratificar la negación.

#### 3.1.1.2 RETSEVMO® 80 mg

Expediente : 20232108  
Radicado : 20221137382 / 20241103970 / 20251120074  
Fecha : 07/05/2025  
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

**Composición:** Cada cápsula dura contiene 80 mg de Selpercatinib

**Forma farmacéutica:** Cápsula dura

#### Indicaciones:

Cáncer de pulmón no microcítico metastásico con fusión del gen RET positiva RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva.

Cáncer de tiroides medular con RET mutante  
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides medular (CTM) avanzado o metastásico con RET mutante que requieren terapia sistémica.

Cáncer de tiroides con fusión del gen RET positiva  
RETSEVMO® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del



gen RET positiva

**Solicitud:** Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación en la Resolución No. 2025014533 del 14 de abril de 2025 para la indicación de cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positivo en pacientes adultos y pediátricos de 12 años y mayores que requieren terapia sistémica y que son resistentes al tratamiento de yodo radioactivo (si el yodo radioactivo estuviese indicado) en la evaluación farmacológica del producto Retsevm®

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición contra la Resolución No. 2025014533 del 14 de abril de 2025 basada en el concepto del Acta No. 27 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3, por la cual no fue aprobada la indicación *“Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con fusión del gen RET positiva que requieren sistémica y que son resistentes al tratamiento con yodo radiactivo (si el yodo radiactivo estuviese indicado)”*, para el medicamento Retsevm®, principio activo selpercatinib.

El interesado sostiene que la negativa carece de un análisis técnico suficiente y de motivación adecuada. Desde el punto de vista genético y farmacológico explica que, en el contexto del cáncer, el gen RET puede presentar mutaciones puntuales o reordenamientos cromosómicos que generan proteínas de fusión con potencial oncogénico. Alega que esta activación de RET justificaría la actividad consistente del inhibidor selectivo selpercatinib, independientemente de la histología tumoral específica.

Afirma que la evidencia preclínica y clínica demuestra una actividad consistente en tumores impulsados por RET, destacando que en el estudio LIBRETTO-001 se observaron respuestas objetivas en todas las histologías tiroideas, con tasas comparables a las reportadas en cáncer de pulmón no microcítico RET-positivo. Según el interesado, esta consistencia es biológicamente plausible dado que el gen RET actuaría como impulsor común de la enfermedad.

Como soporte, refiere que en LIBRETTO-001, con 65 pacientes  $\geq 12$  años con cáncer de tiroides con fusión RET+, la tasa de respuesta completa fue del 15% y la parcial del 73.8%, con supervivencia libre de progresión a 12 meses del 95.8% en pacientes sin terapia previa y del 70.6% en los pretratados. Sostiene que estos resultados superarían los obtenidos con inhibidores multiquinasa como lenvatinib y sorafenib, y que el perfil de seguridad también sería más favorable. Adiciona datos del ensayo LIBRETTO-431 en cáncer de pulmón RET+, donde selpercatinib retrasó el deterioro funcional y mostró mejor tolerabilidad frente a esquemas basados en platinos,

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

   

@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



argumentando que ello refuerza la relevancia clínica del medicamento en tumores RET-dependientes.

El interesado insiste en que la baja prevalencia del cáncer tiroideo con fusión RET, especialmente en población pediátrica, donde el cáncer de tiroides es extremadamente raro y las fusiones RET lo son aún más, hace prácticamente imposible obtener muestras suficientes para estudios confirmatorios tradicionales. Por ello, considera científicamente válida la extrapolación desde adultos y cohortes pequeñas.

Adicionalmente, argumenta que selpercatinib ha sido aprobado en más de 40 países, incluidos los países de referencia del Decreto 677 de 1995, por lo que solicita la aplicación de los parágrafos 1 y 2 del artículo 27. Señala errores formales en la resolución (radicados, fechas, tablas de inserto e información duplicada) y afirma que la autoridad no analizó explícitamente la utilidad, conveniencia y seguridad de la indicación negada, lo que configuraría falta de motivación suficiente y afectación del derecho a la salud.

La evidencia fundamental para esta indicación proviene del estudio fase I/II LIBRETTO-001 (corte mayo 2023), complementado con datos de LIBRETTO-431 en cáncer de pulmón avanzado RET+ y LIBRETTO-531 en cáncer medular tiroideo avanzado RET-mutado.

El estudio LIBRETTO-001 incluyó 65 pacientes, de los cuales 41 tenían terapia previa y 24 sin terapia previa. La población es heterogénea en líneas previas, edad, estadio y características tumorales. En todos los grupos predomina enfermedad en estadio IV (100% sin tratamiento previo y 87.8% en pretratados). Aunque las tasas de respuesta objetiva son elevadas, se basan en desenlaces sustitutos (ORR), cuya correlación con beneficios clínicos relevantes —supervivencia global o calidad de vida— no está establecida para cáncer de tiroides con fusión RET positiva.

La Sala destaca que la mediana de supervivencia global no se ha alcanzado, que la duración de la respuesta es inmadura y que no existen estudios comparativos controlados ni confirmatorios para esta indicación, a diferencia de lo ocurrido con CPCNP RET+ y con carcinoma medular de tiroides RET-mutado, donde sí se desarrollaron estudios fase 3 específicos.

En cuanto a la población pediátrica, la evidencia es prácticamente inexistente: la representación de adolescentes es mínima y no permite evaluar seguridad a largo plazo, toxicidad en crecimiento y maduración, ni impacto diferencial según estadio de desarrollo. La rareza de la enfermedad, aunque comprensible, no suple la ausencia de evidencia, ni reemplaza la necesidad de datos específicos de seguridad y eficacia en la población diana.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

   

@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Sobre la extrapolación desde otras patologías RET-dependientes, la Sala considera que no es posible asumir que un tumor con fusión RET se comporta igual que uno con mutación RET. Es cierto que el gen RET puede activarse de forma aberrante mediante fusiones, mutaciones puntuales o sobreexpresión, lo que desencadena las vías de supervivencia celular, proliferación, migración y diferenciación celular. No obstante, el sitio de la alteración determina distintos grados de transformación de la tirosina cinasa: las fusiones y las mutaciones pueden generar activación oncogénica, pero con mecanismos y magnitudes diferentes según afecten regiones extracelulares, transmembrana o intracelulares.

Por otra parte, las aprobaciones internacionales constituyen un referente, la normativa colombiana exige un análisis independiente y suficiente para cada indicación, valorando utilidad, conveniencia y seguridad conforme al contexto regulatorio nacional.

Por estas razones, y tras valorar integralmente la información aportada, la Sala considera que la argumentación presentada en el recurso de reposición no controvierte el concepto de la Sala en el sentido que persiste la incertidumbre de un balance beneficio-riesgo favorable en la indicación solicitada. En consecuencia, la Sala recomienda ratificar la negación.

### 3.1.1.3 RAXONE® 150 mg tabletas recubiertas

Expediente : 20233559  
Radicado : 20221154584 / 20241241754 / 20251175184  
Fecha : 09/07/2025  
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idebenona

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### **Indicaciones:**

Raxone está indicado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

Solicitud: Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación en la Resolución No. 20250222895 del 03 de junio de 2025 para la evaluación farmacológica del producto Raxone®

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

mediante Radicados 20221154584 / 20241241754 / 20251175184 se presenta Recurso de reposición con el fin de controvertir la negación en la Resolución No. 20250222895 del 03 de junio de 2025 para la evaluación farmacológica para el principio activo Idebenona (Raxone® 150 mg tabletas recubiertas).

El interesado argumenta que la eficacia de idebenona en el tratamiento de Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL) fue evaluada en los estudios NCT00747487 (RHODOS) y LEROS y soportada por datos de efectividad de “mundo real” proveniente de estudio PAROS, programa de acceso expandido (EAP) y datos de literatura. Considera que no encontrar diferencia estadísticamente significativa en la variable principal en el estudio RHODOS (mejor recuperación de la agudeza visual, expresada en logMAR, entre la visita basal y la semana 24 en cualquiera de los ojos) no significa ausencia de beneficio clínico, que fue debido al limitado conocimiento de la enfermedad en su momento, lo que se reflejó en limitaciones en el diseño del estudio. Señala que en el estudio LEROS se corrigieron estas limitaciones y se encontró diferencia estadísticamente significativa en la proporción de ojos con recuperación o estabilización clínicamente relevante de la agudeza visual, evaluada en logMAR con cartilla ETDRS, entre los pacientes que recibieron tratamiento con idebenona durante 12 meses versus la historia natural de la enfermedad.

Adicionalmente, presenta análisis post hoc de eficacia de los estudios RHODOS y LEROS con dos objetivos: 1) hacer una proyección de los resultados del estudio RHODOS de 6 a 12 meses, y 2) abordar posibles sesgos del estudio LEROS; del cual concluye que idebenona produce un beneficio clínicamente relevante y estadísticamente significativo en recuperación y mantenimiento de la mejor agudeza visual corregida en pacientes con NOHL en los diferentes estadios de la enfermedad, recomienda tratamiento lo más precoz posible y mantenerlo al menos por 12 meses o hasta 24 meses si hay recuperación clínicamente relevante. En relación con el perfil de seguridad informa que en el marco de los estudios clínicos los eventos adversos emergentes con el tratamiento frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis, diarrea, náuseas, dolor orofaríngeo, tos, dolor abdominal superior, dolor de espalda e incremento de transaminasas.

La Sala reconoce que la NOHL es una enfermedad huérfana y que para la legislación colombiana las personas que la padecen son sujetos de especial protección, la Sala considera que se requiere evidencia más robusta que permita identificar cuáles pacientes con NOHL son los que realmente se pueden beneficiar, es decir que se trata de un medicamento en investigación para el tratamiento de NOHL y que en las actuales condiciones del sistema de salud colombiano suministrar un medicamento en investigación (cuyo posible beneficio es pequeño e incierto) no proporciona

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

especial protección a una población vulnerable y alimenta expectativas no reales en los pacientes, con las consecuencias negativas que ello conlleva.

La Sala reitera que la evidencia disponible permite concluir que un posible efecto benéfico de idebenona en pacientes con NOHL es modesto e incierto, por lo que recomienda ratificar el concepto de negación.

#### 3.1.1.4 SCEMBLIX® 20 mg tabletas recubiertas

Expediente : 20241886  
Radicado : 20221262107 / 20241142305 / 20251165064  
Fecha : 25/06/2025  
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 21,62 mg de asciminib clorhidrato equivalente a 20 mg de asciminib

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Scemblix está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:  
Leucemia mieloide crónica con positividad para el cromosoma Filadelfia (LMC Ph+) en fase crónica (FC) tratados previamente con dos o más inhibidores de tirosina-cinasas.

Solicitud: Recurso de reposición parcial por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación en la Resolución No. 2025021036 del 22 de mayo del 2025 para la evaluación farmacológica del producto Scemblix.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221262107 / 20241142305 / 20251165064 el interesado interpone recurso de reposición con el fin de controvertir la negación en la Resolución No. 2025021036 del 22 de mayo del 2025 en cuanto a la decisión que negó la protección de datos de prueba para asciminib. Sostiene que la Resolución vulnera el artículo 266 de la Decisión Andina 486 y el Decreto 2085 de 2002, pues asciminib cumple los tres requisitos legales: ser una nueva entidad química (NEQ), constituir información no divulgada y haber requerido un esfuerzo significativo para generar los datos.

Afirma que asciminib no estaba incluido en normas farmacológicas y que la misma Acta 02 de 2025 ordenó su incorporación, lo cual, según el recurrente, confirma su

calidad de NEQ. Cuestiona el argumento de la Comisión Revisora sobre la “similaridad” con otros TKI BCR-ABL, alegando que la excepción del artículo 4 literal b del Decreto 2085 exige un análisis técnico claro y restrictivo, que, a su juicio, no se realizó ni se sustentó de forma suficiente.

Sostiene que asciminib tiene un mecanismo de acción único (inhibidor STAMP que actúa sobre la bolsa de miristoilo ABL), distinto de los TKI tradicionales, y que estudios de similitud estructural (Cortellis) no evidencian compuestos con similitud mayor al 70 %, lo que refuerza que pertenece a una clase química diferente.

El recurrente destaca que interesado realizó un programa completo de desarrollo: estudios clínicos en 356 pacientes y múltiples estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos, demostrando un “esfuerzo considerable” que debe ser protegido. Afirma que no hubo exención ni abreviación del plan clínico por supuesta similaridad, por lo que la negativa desconoce la finalidad del Decreto 2085, que es evitar el aprovechamiento comercial desleal del esfuerzo del innovador.

Finalmente, advierte que negar la protección permitiría que terceros se apoyen en estos datos sin asumir los riesgos ni la inversión correspondiente, afectando los derechos del innovador y contraviniendo la interpretación estricta con la que deben aplicarse las excepciones legales.

El recurrente sostiene que el INVIMA violó el debido proceso y el derecho a la igualdad del interesado al negar la protección de datos de prueba para asciminib sin motivar adecuadamente la decisión. Afirma que la Resolución 2025021036 se limita a citar el Acta 02 de 2025 de la Sala Especializada, pero no expone razones fácticas ni jurídicas claras, ni realiza el “doble razonamiento” (justificación externa e interna) exigido por la Constitución, el CPACA y la jurisprudencia constitucional para permitir la contradicción efectiva del acto administrativo. Alega que la entidad no respondió de manera concreta los argumentos técnicos y jurídicos presentados por el interesado, desconociendo los principios de debido proceso, legalidad, seguridad jurídica, motivación y aplicación uniforme de la norma. Además, sostiene que se dio un trato diferente e injustificado frente a otros precedentes en los que sí se otorgó protección de datos en condiciones similares, vulnerando el principio de igualdad. Por todo ello, solicita revocar el artículo 6 de la Resolución y reconocer a asciminib como nueva entidad química con protección de datos de prueba conforme al Decreto 2085 de 2002.

La Sala acepta los argumentos del interesado y por tanto recomienda declarar como nueva entidad química al principio activo asciminib, dado que no se encuentra en normas farmacológicas y no cumple con alguna de las excepciones enumeradas en el párrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



En cuanto a la protección de la información no divulgada, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

### 3.1.1.5 DIOTUL® 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20219763  
Radicado : 20211296714 / 20231215702/ 20251093721  
Fecha : 9/04/2025  
Interesado : BCN MEDICAL S.A.

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Hidrato de hidrocloreto de acotiamida

**Forma farmacéutica:** Tableta Recubierta

#### Indicaciones:

Tratamiento de la sintomatología asociada a la dispepsia funcional: síntomas digestivos como plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana.

Solicitud: Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, se revoque en su totalidad la Resolución No. 2025009325 de 11 de marzo de 2025, por la cual se NIEGA una solicitud de concesión de registro sanitario. En consecuencia, se apruebe:

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Inserto versión julio 2021 y Ficha técnica versión julio 2021 allegados mediante radicado 20231215702.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211296714 / 20231215702/ 20251093721 se solicita revocar la Resolución No. 2025009325 de 11 de marzo de 2025, para el principio activo hidrato de hidrocloreto de acotiamida Tableta Recubierta 100 mg (Diotul®).

En el recurso de reposición el interesado solicita aprobar evaluación farmacológica, indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones; asimismo, inserto versión julio 2021 y Ficha técnica versión julio 2021 allegados mediante radicado 20231215702.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia

Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



La Sala encuentra que el interesado argumenta que de acuerdo con el parágrafo 2 del artículo 27 del Decreto 677 y para efectos de la evaluación farmacológica, se considera a Japón como un país referente en temas sanitarios. Los estudios de fase III se diseñaron con placebo como comparador, en concordancia con las directrices regulatorias de la PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japón). Esta agencia establece que cuando un fármaco demuestra superioridad significativa sobre placebo, no es obligatorio un estudio de no inferioridad con tratamientos activos preexistentes.

- En la guía japonesa de tratamiento para dispepsia funcional (versión 2023), la acotiamida se clasifica como tratamiento de primera línea, diferenciándose de otros procinéticos.
- La PMDA aceptó el uso de placebo como comparador, reconociendo que no existían otros productos con esta indicación aprobados en Japón.
- Otros agentes como los IBPs, antiácidos y antidepresivos tricíclicos se utilizan en DF, pero no están indicados específicamente para síntomas relacionados con la alimentación.

El interesado considera que *“...debido a que la acotiamida demostró una superioridad significativa sobre el placebo, los estudios de fase III se diseñaron con placebo como comparador; en consecuencia, no era obligatorio realizar un estudio de no inferioridad con tratamientos activos preexistentes...”*.

La Sala no encuentra que el interesado controvierta satisfactoriamente el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4\_ y considera que para condiciones de salud para las cuales existen tratamientos eficaces, los nuevos medicamentos deben ser comparados contra estos y demostrar al menos no inferioridad; por esta razón la Sala no acoge los argumentos del interesado y recomienda ratificar la negación de la evaluación farmacológica de acotiamida tableta recubierta 100 mg (Diotul®), en la indicación *“Tratamiento de la sintomatología asociada a la dispepsia funcional: síntomas digestivos como plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana”*.

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

- 3.4.1.1      **BRIVIACT® 10 mg**  
**BRIVIACT® 25 mg comprimidos recubiertos**  
**BRIVIACT® 50 mg comprimidos recubiertos**  
**BRIVIACT® 100 mg comprimidos recubiertos**

Expediente : 20113129  
              : 20149182  
              : 20149183

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Radicado : 20149185  
: 20221255191 / 20241095880 / 20251205855  
: 20221255195 / 20241095678 / 20251208564  
: 20221255198 / 20241095885 / 20251205862  
: 20221255200 / 20241095890 / 20251205870  
Fecha : 04/08/2025  
: 05/08/2025  
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

### Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Brivaracetam  
Cada tableta contiene 25 mg de Brivaracetam  
Cada tableta contiene 50 mg de Brivaracetam  
Cada tableta contiene 25 mg de Brivaracetam

**Forma farmacéutica:** Tableta

### Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación en las Resoluciones No. 20250222895, 2025028951, 2025028952 y de 2025028954 de los siguientes puntos para los productos Briviact® comprimidos en sus diferentes concentraciones.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicados 20241095880, 20241095678, 20241095885 y 20241095890.
- Inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095880, 20241095678, 20241095885 y 20241095890.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

     
@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20251205855 / 20251208564 / 20251205862 / 20251205870 se solicita recurso de reposición contra controvertir la negación en las Resoluciones No. 20250222895, 2025028951, 2025028952 y de 2025028954 de las modificaciones de indicaciones y demás componentes de la solicitud para el principio activo Brivaracetam tableta 10 mg, 25 mg. 50 mg y 100 mg (Briviact®).

El interesado interpone el recurso de reposición porque considera que la decisión inicial se fundamentó en una interpretación restrictiva e incorrecta de las normas sobre presentación y valoración de pruebas en el procedimiento administrativo. Señala que la Ley 1437 de 2011, en su artículo 77, autoriza expresamente a los administrados a aportar pruebas al interponer el recurso, sin distinguir entre pruebas iniciales o nuevas. Argumenta que, donde la ley no distingue, la autoridad no puede introducir limitaciones que no existen en la norma.

El recurso sostiene que el INVIMA desconoció principios de debido proceso, eficacia administrativa y derecho de defensa, al no valorar la evidencia adicional presentada, pese a que la jurisprudencia de la Corte Constitucional y las directrices de la Agencia Nacional de Defensa Jurídica del Estado reconocen el derecho del administrado a solicitar, aportar y que se le valoren pruebas en esta etapa.

Además, el recurrente explica que la Comisión Revisora había solicitado información adicional sobre la indicación en monoterapia, pero aclara que el solicitante desistió formalmente de esa indicación, y la solicitud vigente corresponde únicamente a terapia de adición en pediatría, para la cual sí se aportó información clínica complementaria que responde a las inquietudes.

El interesado nos allega la siguiente información clínica:

El estudio EP0065 corresponde a un ensayo fase II/IV, multicéntrico, realizado en población pediátrica desde el primer mes de vida hasta los 16 años, con el objetivo de evaluar la seguridad y la farmacocinética del brivaracetam por vía intravenosa. En este estudio se administró el medicamento en forma de bolo o infusión de quince minutos, con dosis de hasta 200 mg al día y con inclusión de pacientes tanto naïve como previamente expuestos. Los hallazgos mostraron una somnolencia leve en un reducido porcentaje de pacientes, sin reportes de eventos adversos graves que implicaran la suspensión del tratamiento. Los parámetros de laboratorio, los signos vitales y los electrocardiogramas permanecieron estables, y el comportamiento farmacocinético evidenció un incremento rápido en los primeros quince minutos seguido de un descenso progresivo durante las tres horas posteriores. En conjunto, el estudio concluyó que la formulación intravenosa de brivaracetam es segura y bien tolerada en todos los grupos etarios analizados, sin señales nuevas de riesgo.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El estudio N01266 (NCT01364597) es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico, con un seguimiento prolongado que alcanzó hasta 10,6 años desde el inicio del programa en 2011, e incluyó 257 pacientes entre 1 mes y 17 años de edad. La intervención consistió en brivaracetam administrado por vía oral en solución o tabletas, dos veces al día, con dosis hasta 5 mg/kg/día o un máximo absoluto de 200 mg diarios como terapia de adición. Los pacientes ingresaron desde dos vías: directamente enrolados, quienes atravesaron un periodo de titulación de hasta tres semanas, y aquellos provenientes de un estudio previo, quienes continuaron con su dosis estable al ingresar a esta fase de seguimiento. Se permitieron ajustes de dosis según criterio clínico. Los resultados de eficacia según grupo etario mostraron una reducción del 62,9 % de las crisis focales en los mayores de cuatro años, con una tasa de respuesta  $\geq 50$  % del 50,9 %, y una reducción del 96,9 % en los menores de dos años, con un 68,2 % de respondedores. La retención al año fue del 72,7 % y del 44,8 % a seis años. Cerca del 93 % de los sujetos reportaron algún evento adverso, generalmente infecciones propias de la edad pediátrica, sin que se identificaran señales nuevas de seguridad.

El estudio EP0156 es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico aún en curso, que incluyó 74 pacientes, de los cuales 70 fueron analizados. La población estuvo compuesta por niños y adolescentes desde 1 mes hasta menos de 17 años, incluyendo participantes provenientes del estudio N01266 en seguimiento prolongado y un grupo de pacientes directamente enrolados en Japón. Los participantes recibieron brivaracetam por vía oral dos veces al día, en dosis dentro del rango aprobado como terapia adyuvante. El diseño contempló un periodo de selección, seguido de titulación para los pacientes de ingreso directo, una fase de evaluación clínica y una etapa final de reducción gradual de dosis. En el análisis global, la reducción porcentual media de crisis fue del 38,5 % y la tasa de respuesta  $\geq 50$  % alcanzó el 55,8 %. En la cohorte de enrolamiento directo la disminución media fue del 10,7 %, con intervalos variables de libertad de crisis entre 0 y 55,6 %, mientras que en la cohorte de seguimiento prolongado la reducción media alcanzó el 74 %, con una mediana del 96 %, y una libertad de crisis que osciló entre el 48 y el 100 %. A lo largo de los 33 meses de exposición no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El estudio EP0099 corresponde a una investigación no intervencional realizada en práctica clínica real en seis países europeos, con un total de 798 pacientes pediátricos y adultos que recibieron brivaracetam durante doce meses. El tratamiento se administró según las recomendaciones del SmPC europeo, usualmente en dosis orales de 50 a 200 mg al día en dos tomas. Los resultados evidenciaron una retención del 83,8 % al año, considerada el principal indicador de efectividad en vida real, junto con una mejoría clínica global del 75,6 % según el investigador y una mejoría percibida por el paciente del 73 %. Este estudio aporta evidencia adicional de persistencia terapéutica y tolerabilidad en situaciones de uso cotidiano.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La evidencia científica complementaria incluye un estudio observacional de McGuire y colaboradores en el que participaron 23 niños con epilepsia refractaria mayores de cuatro años tratados con brivaracetam adyuvante, donde el 34,8 % alcanzó una reducción de crisis igual o superior al 50 %, con buena tolerabilidad general. Asimismo, el estudio de Visa-Reñé realizado en España con 46 pacientes menores de 18 años mostró una tasa de respuesta del 65 % y una proporción del 30 % de pacientes libres de crisis, con eventos adversos frecuentes como somnolencia e irritabilidad. El metaanálisis de Song, que integró más de 18 estudios pediátricos disponibles hasta 2022, reportó una tasa combinada de respuesta  $\geq 50$  % del 35 % y una libertad de crisis del 18 %, con una frecuencia de eventos adversos del 39 %, lo que confirma la consistencia del perfil de seguridad. Finalmente, la revisión de Tullia en 2021 respalda el mecanismo de acción y la tolerabilidad del medicamento, destacando su afinidad por SV2A y su buen perfil de seguridad.

La Sala encuentra que el interesado presenta argumentación satisfactoria, por lo anterior, recomienda aprobar las modificaciones solicitada para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario

#### Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Pensamientos y comportamientos suicida

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta- análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)



pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

#### **Insuficiencia hepática**

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Intolerancia a la lactosa**

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Contenido en sodio**

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **Nuevas de reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos                               | Frecuencia     | Reacciones adversas en estudios clínicos                       |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       | Frecuente      | Gripe                                                          |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Poco frecuente | Neutropenia                                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Frecuente      | Disminución del apetito                                        |
| Trastornos psiquiátricos                                          | Frecuente      | Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad                   |
|                                                                   | Poco frecuente | Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Muy frecuente  | Mareo, somnolencia                                             |
|                                                                   | Frecuente      | Convulsión, vértigo                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Frecuente      | Infecciones del tracto respiratorio superior, tos              |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Frecuente      | Náuseas, vómitos, estreñimiento                                |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Fatiga                                                         |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Poco frecuente | Hipersensibilidad de tipo I                                    |

### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Tratamiento concomitante con levetiracetam*

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

#### ***Interacción con alcohol***

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

#### ***Interacciones farmacocinéticas***

##### ***Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam***

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

##### ***Rifampicina***

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

##### ***Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes***

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

##### ***Otros inductores enzimáticos***

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

##### ***Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos***

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### **Medicamentos antiepilépticos**

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

**Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos**

| Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta | Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam | Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos         |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepina                                                | ABC 29% ↓<br>C <sub>máx</sub> 13% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                            | Carbamazepina - Ninguna<br>Carbamazepina-epóxido ↑<br>(Ver más abajo)<br>No se requiere ajuste de dosis. |
| Clobazam                                                     | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Clonazepam                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Lacosamida                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Lamotrigina                                                  | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Levetiracetam                                                | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Oxcarbazepina                                                | Ninguna                                                                                          | Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)                                                                      |
| Fenobarbital                                                 | ABC 19% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                                                      | Ninguna                                                                                                  |
| Fenitoína                                                    | ABC 21% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                                                      | Ninguna<br><sup>a</sup> ABC 20% ↑<br><sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑                                 |
| Pregabalina                                                  | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Topiramato                                                   | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Ácido valproico                                              | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Zonisamida                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |

<sup>a</sup> de acuerdo con un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

## Nueva dosificación/Grupo Etario

### Posología

#### Información de la Dosificación

##### Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

**Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante**

| Edad y Peso Corporal                                       | Dosis Inicial                                                        | Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima                            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Adultos (16 años y mayores)                                | 50 mg dos veces al día (100 mg al día)                               | 25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)              |
| Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante     | 25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)               | 25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)              |
| Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg | 0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)      | 0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)   |
| Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg | 0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día) | 0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día) |

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### ***Dosis olvidadas***

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### ***Suspensión del tratamiento***

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### **Método de Administración**

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos de brivaracetam no deben ser masticados ni triturados.

#### **Poblaciones Especiales**

**Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

#### ***Insuficiencia renal***

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

#### ***Insuficiencia hepática***

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día)

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024 y la información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante Radicados 20241095880, 20241095678, 20241095885 y 20241095890.

#### 3.4.1.2 BRIVIACT® 10 mg/mL solución oral

Expediente : 20149186  
Radicado : 20221255215 / 20241095895 / 20251205876  
Fecha : 04/08/2025  
Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

**Composición:** Cada 100 ml contiene 1000 mg de Brivaracetam

**Forma farmacéutica:** Solución oral

#### Indicaciones:

Brivact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación, en la Resolución No. 2025028580 de 14 de julio de 2025, de los siguientes puntos para el producto Brivact® solución oral.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095895.
- Inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241095895.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255215 / 20241095895 / 20251205876 se solicita recurso de reposición contra controvertir la negación en las Resoluciones No. 2025028580 de 14 de julio de 2025 de las modificaciones de indicaciones y demás componentes de la solicitud para el principio activo Brivaracetam solución oral 10 mg/mL (Briviact®).

El interesado interpone el recurso de reposición porque considera que la decisión inicial se fundamentó en una interpretación restrictiva e incorrecta de las normas sobre presentación y valoración de pruebas en el procedimiento administrativo. Señala que la Ley 1437 de 2011, en su artículo 77, autoriza expresamente a los administrados a aportar pruebas al interponer el recurso, sin distinguir entre pruebas iniciales o nuevas. Argumenta que, donde la ley no distingue, la autoridad no puede introducir limitaciones que no existen en la norma.

El recurso sostiene que el INVIMA desconoció principios de debido proceso, eficacia administrativa y derecho de defensa, al no valorar la evidencia adicional presentada, pese a que la jurisprudencia de la Corte Constitucional y las directrices de la Agencia Nacional de Defensa Jurídica del Estado reconocen el derecho del administrado a solicitar, aportar y que se le valoren pruebas en esta etapa.

Además, el recurrente explica que la Comisión Revisora había solicitado información adicional sobre la indicación en monoterapia, pero aclara que el solicitante desistió formalmente de esa indicación, y la solicitud vigente corresponde únicamente a terapia de adición en pediatría, para la cual sí se aportó información clínica complementaria que responde a las inquietudes.

El interesado nos allega la siguiente información clínica:

El estudio EP0065 corresponde a un ensayo fase II/IV, multicéntrico, realizado en población pediátrica desde el primer mes de vida hasta los 16 años, con el objetivo de evaluar la seguridad y la farmacocinética del brivaracetam por vía intravenosa. En este estudio se administró el medicamento en forma de bolo o infusión de quince minutos, con dosis de hasta 200 mg al día y con inclusión de pacientes tanto naïve como previamente expuestos. Los hallazgos mostraron una somnolencia leve en un reducido porcentaje de pacientes, sin reportes de eventos adversos graves que implicaran la suspensión del tratamiento. Los parámetros de laboratorio, los signos vitales y los electrocardiogramas permanecieron estables, y el comportamiento farmacocinético evidenció un incremento rápido en los primeros quince minutos seguido de un descenso progresivo durante las tres horas posteriores. En conjunto, el estudio concluyó que la formulación intravenosa de brivaracetam es segura y bien tolerada en todos los grupos etarios analizados, sin señales nuevas de riesgo.

El estudio N01266 (NCT01364597) es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico, con un seguimiento prolongado que alcanzó hasta 10,6 años desde el inicio del programa

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

en 2011, e incluyó 257 pacientes entre 1 mes y 17 años de edad. La intervención consistió en brivaracetam administrado por vía oral en solución o tabletas, dos veces al día, con dosis hasta 5 mg/kg/día o un máximo absoluto de 200 mg diarios como terapia de adición. Los pacientes ingresaron desde dos vías: directamente enrolados, quienes atravesaron un periodo de titulación de hasta tres semanas, y aquellos provenientes de un estudio previo, quienes continuaron con su dosis estable al ingresar a esta fase de seguimiento. Se permitieron ajustes de dosis según criterio clínico. Los resultados de eficacia según grupo etario mostraron una reducción del 62,9 % de las crisis focales en los mayores de cuatro años, con una tasa de respuesta  $\geq 50$  % del 50,9 %, y una reducción del 96,9 % en los menores de dos años, con un 68,2 % de respondedores. La retención al año fue del 72,7 % y del 44,8 % a seis años. Cerca del 93 % de los sujetos reportaron algún evento adverso, generalmente infecciones propias de la edad pediátrica, sin que se identificaran señales nuevas de seguridad.

El estudio EP0156 es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico aún en curso, que incluyó 74 pacientes, de los cuales 70 fueron analizados. La población estuvo compuesta por niños y adolescentes desde 1 mes hasta menos de 17 años, incluyendo participantes provenientes del estudio N01266 en seguimiento prolongado y un grupo de pacientes directamente enrolados en Japón. Los participantes recibieron brivaracetam por vía oral dos veces al día, en dosis dentro del rango aprobado como terapia adyuvante. El diseño contempló un periodo de selección, seguido de titulación para los pacientes de ingreso directo, una fase de evaluación clínica y una etapa final de reducción gradual de dosis. En el análisis global, la reducción porcentual media de crisis fue del 38,5 % y la tasa de respuesta  $\geq 50$  % alcanzó el 55,8 %. En la cohorte de enrolamiento directo la disminución media fue del 10,7 %, con intervalos variables de libertad de crisis entre 0 y 55,6 %, mientras que en la cohorte de seguimiento prolongado la reducción media alcanzó el 74 %, con una mediana del 96 %, y una libertad de crisis que osciló entre el 48 y el 100 %. A lo largo de los 33 meses de exposición no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El estudio EP0099 corresponde a una investigación no intervencional realizada en práctica clínica real en seis países europeos, con un total de 798 pacientes pediátricos y adultos que recibieron brivaracetam durante doce meses. El tratamiento se administró según las recomendaciones del SmPC europeo, usualmente en dosis orales de 50 a 200 mg al día en dos tomas. Los resultados evidenciaron una retención del 83,8 % al año, considerada el principal indicador de efectividad en vida real, junto con una mejoría clínica global del 75,6 % según el investigador y una mejoría percibida por el paciente del 73 %. Este estudio aporta evidencia adicional de persistencia terapéutica y tolerabilidad en situaciones de uso cotidiano.

La evidencia científica complementaria incluye un estudio observacional de McGuire y colaboradores en el que participaron 23 niños con epilepsia refractaria mayores de

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

     
@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

cuatro años tratados con brivaracetam adyuvante, donde el 34,8 % alcanzó una reducción de crisis igual o superior al 50 %, con buena tolerabilidad general. Asimismo, el estudio de Visa-Reñé realizado en España con 46 pacientes menores de 18 años mostró una tasa de respuesta del 65 % y una proporción del 30 % de pacientes libres de crisis, con eventos adversos frecuentes como somnolencia e irritabilidad. El metaanálisis de Song, que integró más de 18 estudios pediátricos disponibles hasta 2022, reportó una tasa combinada de respuesta  $\geq 50$  % del 35 % y una libertad de crisis del 18 %, con una frecuencia de eventos adversos del 39 %, lo que confirma la consistencia del perfil de seguridad. Finalmente, la revisión de Tullia en 2021 respalda el mecanismo de acción y la tolerabilidad del medicamento, destacando su afinidad por SV2A y su buen perfil de seguridad.

La Sala encuentra que el interesado presenta argumentación satisfactoria, por lo anterior, recomienda aprobar las modificaciones solicitada para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario

#### Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Pensamientos y comportamientos suicida

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta- análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)



### **Insuficiencia hepática**

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Intolerancia a la lactosa**

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Contenido en sodio**

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **Nuevas de reacciones adversas**

### **Resumen del perfil de seguridad**

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

### **Tabla de reacciones adversas**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos                               | Frecuencia     | Reacciones adversas en estudios clínicos                       |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       | Frecuente      | Gripe                                                          |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Poco frecuente | Neutropenia                                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Frecuente      | Disminución del apetito                                        |
| Trastornos psiquiátricos                                          | Frecuente      | Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad                   |
|                                                                   | Poco frecuente | Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Muy frecuente  | Mareo, somnolencia                                             |
|                                                                   | Frecuente      | Convulsión, vértigo                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Frecuente      | Infecciones del tracto respiratorio superior, tos              |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Frecuente      | Náuseas, vómitos, estreñimiento                                |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Fatiga                                                         |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Poco frecuente | Hipersensibilidad de tipo I                                    |

#### Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





 @InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas.

Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Tratamiento concomitante con levetiracetam*

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

#### ***Interacción con alcohol***

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

#### ***Interacciones farmacocinéticas***

##### ***Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam***

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

##### ***Rifampicina***

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

##### ***Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes***

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

##### ***Otros inductores enzimáticos***

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

##### ***Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos***

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6 no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### ***Medicamentos antiepilépticos***

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

**Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos**



| Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta | Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam | Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos         |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepina                                                | ABC 29% ↓<br>C <sub>máx</sub> 13% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                            | Carbamazepina - Ninguna<br>Carbamazepina-epóxido ↑<br>(Ver más abajo)<br>No se requiere ajuste de dosis. |
| Clobazam                                                     | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Clonazepam                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Lacosamida                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Lamotrigina                                                  | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Levetiracetam                                                | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Oxcarbazepina                                                | Ninguna                                                                                          | Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)                                                                      |
| Fenobarbital                                                 | ABC 19% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                                                      | Ninguna                                                                                                  |
| Fenitoína                                                    | ABC 21% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                                                      | Ninguna<br><sup>a</sup> ABC 20% ↑<br><sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑                                 |
| Pregabalina                                                  | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Topiramato                                                   | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Ácido valproico                                              | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Zonisamida                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |

<sup>a</sup> de acuerdo con un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

## Nueva dosificación/Grupo Etario

### Posología

#### Información de la Dosificación

##### Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

**Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante**

| Edad y Peso Corporal                                       | Dosis Inicial                                                        | Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima                            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Adultos (16 años y mayores)                                | 50 mg dos veces al día (100 mg al día)                               | 25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)              |
| Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante     | 25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)               | 25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)              |
| Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg | 0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)      | 0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)   |
| Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg | 0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día) | 0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día) |

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### ***Dosis olvidadas***

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### ***Suspensión del tratamiento***

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### **Método de Administración**

La solución oral de brivaracetam puede diluirse en agua o jugo poco antes de su administración y se puede tomar con o sin alimentos. Cuando se administre brivaracetam solución oral puede utilizarse una sonda nasogástrica o una sonda de gastrostomía.

La solución oral de brivaracetam se suministra con una jeringa dosificadora oral de 5 mL o 10 mL con su adaptador.

Jeringa dosificadora oral (5 mL graduados cada 0.1 mL) con adaptador, recomendada para su uso en pacientes que pesan menos de 20 Kg o necesitan un máximo de 50 mg (5 mL) de brivaracetam por administración.

La jeringa oral de 5 mL se debe usar en pacientes que pesen menos de 20 Kg para garantizar la administración de la dosis exacta, ya que la jeringa oral de 10 mL no permite medidas exactas de volúmenes <1 mL.

Una jeringa dosificadora oral completa de 5 mL corresponde a 50 mg de brivaracetam. El volumen mínimo extraíble es de 0.25 mL, que equivalen a 2.5 mg de brivaracetam.

En cuanto a la marca de graduación de 0.1 mL, cada graduación corresponde a 0.1 mL, que equivalen a 1 mg de brivaracetam. A partir de los 0.25 mL y hasta los 5 mL se indican graduaciones adicionales a los 0.25 mL y 0.75 mL.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

     
@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Jeringa dosificadora oral (10 mL graduados cada 0.25 mL) con adaptador, recomendada para uso en pacientes que pesan más de 20 Kg o necesitan una dosis de entre 50 mg y 100 mg (de 5 mL a 10 mL) de brivaracetam por administración.

Una jeringa dosificadora oral completa de 10 mL corresponde a 100 mg de brivaracetam. El volumen mínimo extraíble es de 1 mL, que equivale a 10 mg de brivaracetam. En cuanto a la marca de graduación de 1 mL, cada graduación corresponde a 0.25 mL, que equivalen a 2.5 mg de brivaracetam.

### **Poblaciones Especiales**

**Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

### ***Insuficiencia renal***

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

### ***Insuficiencia hepática***

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día)

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024 y la información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante Radicado 20241095895.

### **3.4.1.3 BRIVIACT® 10 mg/mL solución inyectable para perfusión**

Expediente : 20149188  
Radicado : 20221255269 / 20241097997 / 20251205750  
Fecha : 04/08/2025

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)



Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

**Composición:** Cada 5 ml de solución inyectable contiene 50 mg de Brivaracetam

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Briviact está indicado como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad con epilepsia.

Solicitud: Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación, en la Resolución No. 2025028581 de 14 de julio de 2025, de los siguientes puntos para el producto Briviact® solución inyectable.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario
- Información Para Prescribir versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241097997
- Inserto para el paciente versión “Brivaracetam CCDS2017-005 Ind. Ped. US PI+ CCDS v4.0 Lactancia PR296971 + PR278705 (Sobredosis) marzo 2024” allegado mediante radicado 20241097997

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221255269 / 20241097997 / 20251205750 se solicita recurso de reposición contra controvertir la negación en las Resoluciones No. 2025028581 de 14 de julio de 2025 de las modificaciones de indicaciones y demás componentes de la solicitud para el principio activo Brivaracetam solución inyectable 10 mg/mL (Briviact®).

El interesado interpone el recurso de reposición porque considera que la decisión inicial se fundamentó en una interpretación restrictiva e incorrecta de las normas sobre presentación y valoración de pruebas en el procedimiento administrativo. Señala que la Ley 1437 de 2011, en su artículo 77, autoriza expresamente a los administrados a aportar pruebas al interponer el recurso, sin distinguir entre pruebas

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



iniciales o nuevas. Argumenta que, donde la ley no distingue, la autoridad no puede introducir limitaciones que no existen en la norma.

El recurso sostiene que el INVIMA desconoció principios de debido proceso, eficacia administrativa y derecho de defensa, al no valorar la evidencia adicional presentada, pese a que la jurisprudencia de la Corte Constitucional y las directrices de la Agencia Nacional de Defensa Jurídica del Estado reconocen el derecho del administrado a solicitar, aportar y que se le valoren pruebas en esta etapa.

Además, el recurrente explica que la Comisión Revisora había solicitado información adicional sobre la indicación en monoterapia, pero aclara que el solicitante desistió formalmente de esa indicación, y la solicitud vigente corresponde únicamente a terapia de adición en pediatría, para la cual sí se aportó información clínica complementaria que responde a las inquietudes.

El interesado nos allega la siguiente información clínica:

El estudio EP0065 corresponde a un ensayo fase II/IV, multicéntrico, realizado en población pediátrica desde el primer mes de vida hasta los 16 años, con el objetivo de evaluar la seguridad y la farmacocinética del brivaracetam por vía intravenosa. En este estudio se administró el medicamento en forma de bolo o infusión de quince minutos, con dosis de hasta 200 mg al día y con inclusión de pacientes tanto naïve como previamente expuestos. Los hallazgos mostraron una somnolencia leve en un reducido porcentaje de pacientes, sin reportes de eventos adversos graves que implicaran la suspensión del tratamiento. Los parámetros de laboratorio, los signos vitales y los electrocardiogramas permanecieron estables, y el comportamiento farmacocinético evidenció un incremento rápido en los primeros quince minutos seguido de un descenso progresivo durante las tres horas posteriores. En conjunto, el estudio concluyó que la formulación intravenosa de brivaracetam es segura y bien tolerada en todos los grupos etarios analizados, sin señales nuevas de riesgo.

El estudio N01266 (NCT01364597) es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico, con un seguimiento prolongado que alcanzó hasta 10,6 años desde el inicio del programa en 2011, e incluyó 257 pacientes entre 1 mes y 17 años de edad. La intervención consistió en brivaracetam administrado por vía oral en solución o tabletas, dos veces al día, con dosis hasta 5 mg/kg/día o un máximo absoluto de 200 mg diarios como terapia de adición. Los pacientes ingresaron desde dos vías: directamente enrolados, quienes atravesaron un periodo de titulación de hasta tres semanas, y aquellos provenientes de un estudio previo, quienes continuaron con su dosis estable al ingresar a esta fase de seguimiento. Se permitieron ajustes de dosis según criterio clínico. Los resultados de eficacia según grupo etario mostraron una reducción del 62,9 % de las crisis focales en los mayores de cuatro años, con una tasa de respuesta  $\geq 50$  % del 50,9 %, y una reducción del 96,9 % en los menores de dos años, con un 68,2 % de respondedores. La retención al año fue del 72,7 % y del 44,8 % a seis años. Cerca del 93 % de los sujetos reportaron algún evento adverso, generalmente

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

infecciones propias de la edad pediátrica, sin que se identificaran señales nuevas de seguridad.

El estudio EP0156 es un ensayo fase III, abierto y multicéntrico aún en curso, que incluyó 74 pacientes, de los cuales 70 fueron analizados. La población estuvo compuesta por niños y adolescentes desde 1 mes hasta menos de 17 años, incluyendo participantes provenientes del estudio N01266 en seguimiento prolongado y un grupo de pacientes directamente enrolados en Japón. Los participantes recibieron brivaracetam por vía oral dos veces al día, en dosis dentro del rango aprobado como terapia adyuvante. El diseño contempló un periodo de selección, seguido de titulación para los pacientes de ingreso directo, una fase de evaluación clínica y una etapa final de reducción gradual de dosis. En el análisis global, la reducción porcentual media de crisis fue del 38,5 % y la tasa de respuesta  $\geq 50$  % alcanzó el 55,8 %. En la cohorte de enrolamiento directo la disminución media fue del 10,7 %, con intervalos variables de libertad de crisis entre 0 y 55,6 %, mientras que en la cohorte de seguimiento prolongado la reducción media alcanzó el 74 %, con una mediana del 96 %, y una libertad de crisis que osciló entre el 48 y el 100 %. A lo largo de los 33 meses de exposición no se identificaron nuevas señales de seguridad.

El estudio EP0099 corresponde a una investigación no intervencional realizada en práctica clínica real en seis países europeos, con un total de 798 pacientes pediátricos y adultos que recibieron brivaracetam durante doce meses. El tratamiento se administró según las recomendaciones del SmPC europeo, usualmente en dosis orales de 50 a 200 mg al día en dos tomas. Los resultados evidenciaron una retención del 83,8 % al año, considerada el principal indicador de efectividad en vida real, junto con una mejoría clínica global del 75,6 % según el investigador y una mejoría percibida por el paciente del 73 %. Este estudio aporta evidencia adicional de persistencia terapéutica y tolerabilidad en situaciones de uso cotidiano.

La evidencia científica complementaria incluye un estudio observacional de McGuire y colaboradores en el que participaron 23 niños con epilepsia refractaria mayores de cuatro años tratados con brivaracetam adyuvante, donde el 34,8 % alcanzó una reducción de crisis igual o superior al 50 %, con buena tolerabilidad general. Asimismo, el estudio de Visa-Reñé realizado en España con 46 pacientes menores de 18 años mostró una tasa de respuesta del 65 % y una proporción del 30 % de pacientes libres de crisis, con eventos adversos frecuentes como somnolencia e irritabilidad. El metaanálisis de Song, que integró más de 18 estudios pediátricos disponibles hasta 2022, reportó una tasa combinada de respuesta  $\geq 50$  % del 35 % y una libertad de crisis del 18 %, con una frecuencia de eventos adversos del 39 %, lo que confirma la consistencia del perfil de seguridad. Finalmente, la revisión de Tullia en 2021 respalda el mecanismo de acción y la tolerabilidad del medicamento, destacando su afinidad por SV2A y su buen perfil de seguridad.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

     
@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Sala encuentra que el interesado presenta argumentación satisfactoria, por lo anterior, recomienda aprobar las modificaciones solicitada para el producto de la referencia con la siguiente información así:

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación/Grupo Etario

#### Indicaciones:

Briviact está indicado como terapia de adición en el tratamiento de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 4 años de edad o mayores.

#### Nuevas precauciones y advertencias

##### Pensamientos y comportamientos suicida

Se han reportado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en diversas indicaciones. Un meta- análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo, con fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño incremento en el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con brivaracetam.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y se debe considerar el tratamiento adecuado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos para buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

##### Insuficiencia hepática

Los datos clínicos sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente son escasos. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

##### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

### Contenido en sodio

Brivaracetam solución oral contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por mL; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Nuevas de reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

En todos los estudios clínicos controlados y no controlados en pacientes con epilepsia, 2,388 sujetos recibieron brivaracetam, de los cuales 1,740 fueron tratados durante  $\geq 6$  meses, 1,363 durante  $\geq 12$  meses, 923 durante  $\geq 24$  meses y 569 durante  $\geq 60$  meses (5 años).

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente ( $> 10\%$ ) con el tratamiento de brivaracetam fueron: Somnolencia (14.3%) y mareo (11.0%). Fueron normalmente leves a moderadas en intensidad. Somnolencia y fatiga (8.2%) fueron notificadas con una incidencia mayor al aumentar la dosis. Los tipos de reacciones adversas notificados durante los primeros 7 días de tratamiento fueron similares a los notificados durante el periodo de tratamiento total.

La tasa de abandono debido a reacciones adversas fue 3.5%, 3.4% y 4.0% para pacientes aleatorizados a brivaracetam a dosis de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente, y 1.7% para pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas que de forma más frecuente condujeron al abandono del tratamiento con brivaracetam fueron mareo (0.8%) y convulsiones (0.8%).

La seguridad de brivaracetam como monoterapia en pacientes de 16 años y mayores con crisis de inicio focal se extrapoló de los estudios controlados de brivaracetam en epilepsia como terapia de adición. Se espera que el uso de brivaracetam para la monoterapia tendría un perfil de reacciones adversas similares al de la terapia de adición.

### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se identificaron con base en la revisión completa de la base de datos de seguridad de estudios clínicos con brivaracetam, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ). Los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos                               | Frecuencia     | Reacciones adversas en estudios clínicos                       |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                                       | Frecuente      | Gripe                                                          |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                   | Poco frecuente | Neutropenia                                                    |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición                      | Frecuente      | Disminución del apetito                                        |
| Trastornos psiquiátricos                                          | Frecuente      | Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad                   |
|                                                                   | Poco frecuente | Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación |
| Trastornos del sistema nervioso                                   | Muy frecuente  | Mareo, somnolencia                                             |
|                                                                   | Frecuente      | Convulsión, vértigo                                            |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos               | Frecuente      | Infecciones del tracto respiratorio superior, tos              |
| Trastornos gastrointestinales                                     | Frecuente      | Náuseas, vómitos, estreñimiento                                |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuente      | Fatiga                                                         |
| Trastornos del sistema inmunológico                               | Poco frecuente | Hipersensibilidad de tipo I                                    |

### **Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas**

Neutropenia se ha notificado en el 0.5% (6/1,099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0% (0/459) de los pacientes con placebo. Al inicio cuatro de estos sujetos tuvieron un recuento de neutrófilos más bajo, y experimentaron una disminución adicional en el recuento de neutrófilos tras iniciar el tratamiento con brivaracetam. Ninguno de los 6 casos de neutropenia fue grave, requirió tratamiento específico o condujo a la suspensión de brivaracetam y ninguno tuvo infecciones asociadas. Se han reportado ideas suicidas en el 0.3% (3/1.099) de los pacientes con brivaracetam y en el 0.7% (3/459) de los pacientes con placebo. En los estudios clínicos a corto plazo de brivaracetam en pacientes con epilepsia, no se reportaron casos de suicidio ni de intento de suicidio, sin embargo, ambos se han reportado en los estudios de extensión de etiqueta abierta.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





 @Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



Durante el desarrollo clínico han sido reportadas reacciones sugestivas de hipersensibilidad inmediata (tipo I) en un pequeño número de pacientes con brivaracetam (9/3022).

#### Estudios de extensión de etiqueta abierta

El perfil de seguridad en los estudios de extensión de etiqueta abierta (hasta ocho años) fue similar a la observada en estudios de corto plazo controlados por placebo.

#### Pacientes pediátricos (4 años hasta menores de 16 años)

La seguridad de Briviact se evaluó en dos estudios abiertos, de seguridad y farmacocinéticos en pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años. En todos los estudios de pacientes pediátricos con crisis de inicio focal, 149 pacientes de 4 años y menores de 16 años recibieron Briviact solución oral o comprimidos recubiertos, de los cuales 107 recibieron Briviact durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos de pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años fueron en general similares a las observadas en pacientes adultos. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada, no fueron graves y no condujeron a la interrupción del fármaco en estudio. Otra reacción adversa notificada en pacientes pediátricos fue hiperactividad psicomotora. Dado que estos son datos no controlados, no se puede concluir la causalidad definitiva.

#### Personas de edad avanzada

De las 130 personas de edad avanzada reclutadas en el programa de desarrollo fase 2/3 de brivaracetam (44 con epilepsia), 100 tenían entre 65 - 74 años de edad y 30 entre 75 - 84 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes de edad avanzada fue similar al observado en pacientes adultos más jóvenes.

#### Nuevas interacciones

Los estudios de interacción únicamente se han realizado en adultos.

#### Interacciones farmacodinámicas

##### *Tratamiento concomitante con levetiracetam*

En los estudios clínicos, aunque los datos fueron escasos, no se observó beneficio de brivaracetam frente a placebo en pacientes que estaban tomando levetiracetam de forma concomitante. No se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

##### *Interacción con alcohol*

En un estudio de interacción farmacocinético y farmacodinámico entre una dosis única de brivaracetam de 200 mg y una perfusión continua de etanol de 0.6 g/L en sujetos sanos, no hubo interacción farmacocinética, pero brivaracetam

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

📍 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 ☎ PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

aproximadamente dobló el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

### **Interacciones farmacocinéticas**

#### ***Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de brivaracetam***

Datos in vitro sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

#### ***Rifampicina***

La administración concomitante con el inductor enzimático potente rifampicina (600 mg/día durante 5 días) en sujetos sanos, disminuye el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de brivaracetam en un 45%. Los médicos deben considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina.

#### ***Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes***

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) pero no se requiere ajuste de dosis.

#### ***Otros inductores enzimáticos***

Otros inductores enzimáticos potentes (como la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por lo tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

#### ***Efectos de brivaracetam sobre otros medicamentos***

Brivaracetam a dosis de 50 o 150 mg/día no afectó el área bajo la curva (ABC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios in vitro han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Cuando se ensayó in vitro brivaracetam no indujo el CYP1A1/2 pero indujo moderadamente el CYP3A4 y CYP2B6. No se encontró inducción del CYP3A4 in vivo (ver midazolam más arriba). La inducción del CYP2B6

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

no se ha investigado in vivo y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz). In vitro, estudios de interacción para determinar los posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. In vitro, brivaracetam inhibe OAT3 con la mitad de la concentración máxima inhibitoria 42 veces superior que la  $C_{m\acute{a}x}$  a la dosis clínica más alta. Brivaracetam 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

#### ***Medicamentos antiepilépticos***

Las posibles interacciones entre brivaracetam (50 mg/día a 200 mg/día) y otros medicamentos antiepilépticos se investigaron en un análisis conjunto de las concentraciones plasmáticas del medicamento de todos los estudios clínicos fase 2 - 3, en un análisis farmacocinético de la población de los estudios fase 2 - 3 controlados con placebo, y en estudios de interacción farmacológica (para los siguientes medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína y topiramato). El efecto de las interacciones sobre las concentraciones plasmáticas se resume en la tabla 1 (aumento se indica como “↑” y disminución como “↓”, área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo como “ABC” y concentración máxima observada como  $C_{m\acute{a}x}$ ).

**Tabla 1: Interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y otros medicamentos antiepilépticos**

| Medicamentos antiepilépticos administrados de forma conjunta | Influencia de los medicamentos antiepilépticos sobre la concentración plasmática de brivaracetam | Influencia de brivaracetam sobre la concentración plasmática de los medicamentos antiepilépticos         |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carbamazepina                                                | ABC 29% ↓<br>C <sub>máx</sub> 13% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                            | Carbamazepina - Ninguna<br>Carbamazepina-epóxido ↑<br>(Ver más abajo)<br>No se requiere ajuste de dosis. |
| Clobazam                                                     | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Clonazepam                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Lacosamida                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Lamotrigina                                                  | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Levetiracetam                                                | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Oxcarbazepina                                                | Ninguna                                                                                          | Ninguna (derivado monohidroxi, MHD)                                                                      |
| Fenobarbital                                                 | ABC 19% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                                                      | Ninguna                                                                                                  |
| Fenitoína                                                    | ABC 21% ↓<br>No se requiere ajuste de dosis                                                      | Ninguna<br><sup>a</sup> ABC 20% ↑<br><sup>a</sup> C <sub>máx</sub> 20% ↑                                 |
| Pregabalina                                                  | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |
| Topiramato                                                   | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Ácido valproico                                              | Ninguna                                                                                          | Ninguna                                                                                                  |
| Zonisamida                                                   | No hay datos disponibles                                                                         | Ninguna                                                                                                  |

<sup>a</sup> de acuerdo con un estudio que implica la administración de una dosis supra terapéutica de brivaracetam de 400 mg/día

Además, los estudios in vitro mostraron que la disposición de brivaracetam no se ve afectada de forma significativa por el cannabidiol.

La relevancia clínica de la interacción con cannabidiol es incierta.

### Carbamazepina

Brivaracetam es un inhibidor moderado reversible de la epóxido hidrolasa lo que conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. En estudios clínicos controlados, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina epóxido aumentaron una media del 37%, 62% y 98% con una pequeña variabilidad a dosis de brivaracetam de 50 mg/día, 100 mg/día y 200 mg/día respectivamente. No se observaron riesgos de seguridad. No hubo efecto aditivo de brivaracetam y valproato sobre el ABC de carbamazepina epóxido.

### Anticonceptivos orales

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La administración concomitante de brivaracetam (100 mg/día) con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg) no influyó en la farmacocinética de ninguna de las sustancias. Cuando brivaracetam se administró a una dosis de 400 mg/día (dos veces la dosis diaria máxima recomendada) conjuntamente con un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg), se observó una disminución en las áreas bajo la curva (ABCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación. No hubo cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

#### Nueva dosificación/Grupo Etario

#### Posología

El tratamiento con brivaracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral.

Cuando se pasa de la administración oral a la intravenosa o viceversa, se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración. Brivaracetam solución inyectable y para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es temporalmente viable.

La dosis de inicio recomendada es 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar reduciéndola a 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200 mg por día).

No hay experiencia en la administración intravenosa de brivaracetam dos veces al día por un período mayor de cuatro días.

#### Información de la Dosificación

##### Terapia de Adición

La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años y menores de 16 años, el régimen de la dosis recomendada depende del peso corporal y solo se recomienda administrarlo por vía oral. Al iniciar el tratamiento, no se requiere un aumento gradual de la dosis. La dosis debe ajustarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



**Tabla 1: Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos de 4 años en adelante**

| Edad y Peso Corporal                                       | Dosis Inicial                                                        | Dosis de Mantenimiento Mínima y Máxima                            |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Adultos (16 años y mayores)                                | 50 mg dos veces al día (100 mg al día)                               | 25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)              |
| Pacientes pediátricos con un peso de 50 Kg en adelante     | 25 mg a 50 mg dos veces al día (50 mg a 100 mg al día)               | 25 mg a 100 mg dos veces al día (50 a 200 mg al día)              |
| Pacientes pediátricos con un peso de 20 Kg y menor a 50 Kg | 0.5 mg/Kg a 1 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2 mg/Kg al día)      | 0.5 mg/Kg a 2 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 4 mg/Kg al día)   |
| Pacientes pediátricos con un peso de 11 Kg y menor a 20 Kg | 0.5 mg/Kg a 1.25 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 2.5 mg/Kg al día) | 0.5 mg/Kg a 2.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg a 5 mg/Kg al día) |

En pacientes pediátricos con un peso menor a 50 Kg se recomienda utilizar Briviact Solución Oral.

uso de brivaracetam no se recomienda en menores de 4 años de edad, dado que su eficacia no se ha establecido todavía en esta población.

#### **Dosis olvidadas**

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

#### **Suspensión del tratamiento**

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual con reducciones de 50 mg/día semanalmente. Después de 1 semana de tratamiento con 50 mg/día, se recomienda una última semana de tratamiento con una dosis de 20 mg/día.

#### **Método de Administración**

- Bolo intravenoso: Brivaracetam se puede administrar como un bolo intravenoso sin dilución.
- Perfusión intravenosa: Brivaracetam se puede diluir con un diluyente compatible y ser administrado como perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Después de la administración intravenosa un sabor amargo puede ser experimentado.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)






Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

La inyección en bolo o la perfusión intravenosa de brivaracetam no han sido estudiadas en condiciones agudas; ej. Estado Epiléptico y por lo tanto no se recomienda para dicha condición.

#### **Poblaciones Especiales**

**Pacientes en edad avanzada (a partir de 65 años)**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes  $\geq 65$  años es escasa.

#### ***Insuficiencia renal***

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda Brivaracetam en pacientes con enfermedad renal en fase terminal que son tratados con diálisis debido a la falta de datos.

#### ***Insuficiencia hepática***

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más es de 25 mg dos veces al día (50 mg/día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg/día). La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 50 Kg es de 0.5 mg/Kg dos veces al día (1 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesan entre 20 Kg y menos de 50 Kg es 1.5 mg/Kg dos veces al día (3 mg/Kg por día). La dosis máxima para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática que pesen entre 11 Kg y menos de 20 Kg es de 2 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg por día)

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

#### **3.4.1.4 LYNPARZA® 100 mg LYNPARZA® 150 mg**

Expediente : 20142204  
: 20124752  
Radicado : 20221264011 / 20241061648 / 20251207392  
: 20221264016 / 20241062248 / 20251207429  
Fecha : 05/08/2025  
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

      
@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

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.

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 mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2 negativo con mutación BRCA, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

Cáncer de próstata

Olaparib (Lynparza®) está indicado como monoterapia para:

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

**Solicitud:** Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, controvertir la negación, en la Resolución No. 2025028582 y 2025028589 de 14 de julio de 2025, de los siguientes puntos para el producto Lynparza® tableta recubierta.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Doc ID-005043640 v1.0 allegada mediante radicado 20221264011
- 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 el interesado presenta recurso de Reposición en contra de las Resoluciones No. 2025028582 y No. 2025028589 del 14 de julio de 2025, emitidas con base en el Acta No. 03 de 2025 SEMPB Tercera parte, numerales 3.4.1.7 y 3.4.1.8, por medio de la cuales se negó la modificación de: indicaciones, precauciones y advertencias, dosificación / grupo etario, reacciones adversas, y aprobación de inserto Clave 3-2025 (VV-RIM-09321460 v1.0) del 7 de julio de 2025 e información para prescribir Clave 3-2025 (VV-RIM-09320500 v1.0) del 7 de julio de 2025 allegados mediante radicado 20241061648, para los medicamentos Lynparza® 100 mg y Lynparza® 150 mg, principio activo olaparib, en la nueva indicación: *“Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración”*.

La negación de las modificaciones solicitadas se fundamentó en que el análisis final de la supervivencia global del estudio PROpel evidenció que la adición de olaparib a abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración solo mostró un efecto en la supervivencia libre de progresión radiográfica, sin alcanzar significación estadística en la supervivencia global. En cuanto a las evaluaciones de calidad de vida, la subescala de bienestar físico favoreció al grupo placebo + abiraterona, y se registró un incremento en la incidencia de eventos adversos graves.

El interesado allega el documento de respuesta regulatoria del 21 de julio de 2025, donde realiza las siguientes aclaraciones:

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia

Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

- En el estudio PROpel, el criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (rPFS), evaluada en la población ITT mediante los criterios RECIST 1.1 para tejido blando y PCWG3 para hueso. La elección de la rPFS se sustentó en recomendaciones del PCWG3, precedentes regulatorios, guías de agencia de referencia, y evidencia de correlación con la supervivencia global (OS) en ensayos previos. Este criterio permite estimar el beneficio clínico antes de la OS y evita sesgos por terapias posteriores. La prolongación de la rPFS tiene relevancia clínica al retrasar eventos adversos como dolor óseo, complicaciones metastásicas, inicio de quimioterapia y deterioro de la calidad de vida. La OS se estableció como criterio secundario clave, controlado por multiplicidad, y el objetivo del estudio fue demostrar una tendencia favorable en OS.
- En la población ITT, PROpel alcanzó su criterio de eficacia principal en el DCO1 (30 de julio de 2021), mostrando una reducción del 34% en el riesgo de progresión radiológica (rPFS) con olaparib + abiraterona frente a placebo + abiraterona (HR 0.66; IC 95%: 0.54–0.81;  $p < 0.0001$ ) y una mejora de 8.25 meses en la mediana de rPFS. Esta reducción en el rPFS se mantuvo en los análisis posteriores (DCO2 del 14 de marzo de 2022 y DCO3 del 12 de octubre de 2022): a 12 meses = 71.8% vs 63.4% y 24 meses = 51.4% vs 33.6% respectivamente.
- En el análisis final de OS (DCO3, madurez 47.9%), olaparib + abiraterona mostró una reducción del 19% en el riesgo de muerte frente a placebo + abiraterona (HR: 0.81; IC 95%: 0.67 – 1.00;  $p = 0.0544$ ) y una mejora media de 7.36 meses en la OS (42.05 vs 34.69 meses), con tasas superiores a 24 meses (70.17% vs 65.47%), 36 meses (56.85% vs 49.51%) y 42 meses (51.11% vs 42.99%), aunque sin significación estadística.
- Resultados de rPFS (DCO1: 30 de julio de 2021) y OS (DCO3: 12 de octubre de 2022) en participantes portadores de mutaciones de la línea germinal en los genes HRR y especialmente BRCA, detectadas mediante cualquiera de las pruebas (HRRm y BRCAm):

En HRRm: rPFS (HR: 0.50; IC95%: 0.34 – 0.73) y OS (HR: 0.66; IC95%: 0.45 – 0.95); la mediana de rPFS y OS no se alcanzó en el grupo de olaparib + abiraterona.

En BRCAm: rPFS (HR: 0.23; IC95%: 0.12 – 0.43) y OS (HR: 0.29; IC95%: 0.14 – 0.56); la mediana de rPFS y OS no se alcanzó en el grupo de olaparib + abiraterona.

- Seguridad:

Eventos adversos  $\geq 3$ : En el 55.8% de todos los participantes grupo olaparib + abiraterona (total participantes = 398) vs 43.2% grupo placebo + abiraterona, en el 50.5% de los participantes del grupo HRRm (total participantes = 111) vs 42.6% grupo placebo + abiraterona y en el 48.9% de los participantes del grupo BRCAm (total participantes = 47) vs 39.5% grupo placebo + abiraterona.



Eventos adversos con resultado de muerte: 6.5% de todos los participantes grupo olaparib + abiraterona vs 5.1% grupo placebo + abiraterona, 4.5% de los participantes del grupo HRRm vs 5.2% y 2.1% de los participantes del grupo BRCAm vs 5.3%.  
Eventos adversos frecuentes: anemia, náuseas y fatiga, reacciones conocidas para olaparib. Estos fueron principalmente leves o moderados, no graves, aparecieron durante los primeros tres meses de tratamiento y se controlaron mediante ajustes de dosis o tratamiento de soporte.

- Calidad de vida: Evaluada mediante los cuestionarios BPI-SF y FACT-P. No se observó deterioro global de la calidad de vida en ninguno de los grupos, con tasas de cumplimiento superiores al 69%. En los subgrupos HRRm y BRCAm, las puntuaciones FACT-P se mantuvieron similares entre los grupos de tratamiento.
- Estudio BRCAAway (NCT03012321): ensayo aleatorizado de fase II en pacientes con mCRPC portadores de mutaciones BRCA1, BRCA2 o ATM. El grupo olaparib con abiraterona/prednisona alcanzó una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 39 meses, en comparación con 8.6 meses para abiraterona sola y 14 meses para olaparib solo. Además, la combinación mostró buena tolerabilidad y una tasa de respuesta bioquímica del 95%.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la indicación así:

#### Cáncer de próstata

Olaparib (Lynparza®) en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de la vía de reparación por recombinación homóloga (HRR).

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

#### Nuevas indicaciones

##### Cáncer de ovario

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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

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 mama

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de mama con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano de alto riesgo, HER2 negativo con mutación BRCA, que hayan sido tratadas previamente con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

### Cáncer de próstata

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 la vía de reparación por recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

**Olaparib (Lynparza®) en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de la vía de reparación por recombinación homóloga (HRR) incluido BRCA.**

Asimismo, recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias, dosificación / grupo etario y reacciones adversas.

### **Nuevas precauciones y advertencias**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

## Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser  $\leq$  grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

## Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue  $<1.5\%$  con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de  $<$  de 6 meses a  $>$  de 4 años. Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

## Tromboembolismo Venoso

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, incluida la embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza que no tenían historial clínico previo. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Monitorear a los pacientes para

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar, y tratarlos con el protocolo médicamente apropiado.

### Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

### Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con olaparib. Si aparecen síntomas o signos clínicos que sugieran hepatotoxicidad, se debe realizar una evaluación clínica inmediata del paciente y una medición de las pruebas de la función hepática. En caso de sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de lesión hepática grave inducida por medicamentos, la interrupción del tratamiento se debe considerar clínicamente apropiada.

### Embarazo/anticoncepción

Lynparza no se debe usar durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos fiables antes de iniciar el tratamiento con Lynparza, durante la terapia y durante 6 meses después de recibir la última dosis de Lynparza. Se recomiendan dos métodos anticonceptivos altamente efectivos y complementarios. Los pacientes masculinos y sus parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos fiables durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

La eficacia de algunos anticonceptivos hormonales puede reducirse si se administran de forma concomitante con olaparib, ya que no se puede excluir que olaparib pueda reducir la exposición a sustratos del CYP2C9 mediante la inducción de la enzima. Por lo tanto, se debe considerar un método anticonceptivo no hormonal adicional. Para mujeres con cáncer hormono-dependiente, se deben considerar dos métodos anticonceptivos no hormonales.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

No se conoce si olaparib o sus metabolitos se encuentran en el fluido seminal. Los pacientes masculinos deben usar preservativo durante la terapia y durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza cuando mantengan relaciones sexuales con una mujer embarazada o con una mujer en edad fértil. Las parejas femeninas de pacientes masculinos deben utilizar también anticoncepción altamente efectiva si son potencialmente fértiles. Los pacientes masculinos no deben donar semen durante la terapia ni durante 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza .

#### Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

#### Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



## Nueva dosificación / grupo etario

### Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

***Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de la vía reparación por recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):***

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

***Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:*** Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

***Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:*** Los pacientes deben tener confirmación de una mutación BRCA (identificada mediante pruebas de línea germinal o tumorales) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza.

***Cáncer metastásico de mama HER2-negativo:*** Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

***Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes de la vía HRR (mCRPC):*** Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de la vía reparación por recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma (biopsia líquida) o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

### Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza como monoterapia y en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata es de 300 mg (dos tabletas de

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

#### ***Duración del tratamiento***

***Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:*** Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

***Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:*** Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

***Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab:*** Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

***Tratamiento adyuvante del cáncer de mama temprano de alto riesgo HER2-negativo con mutación BRCA:*** Se recomienda que los pacientes reciban tratamiento durante un total de 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero. Los pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos deben continuar el tratamiento simultáneo con la terapia endocrina según las guías de tratamiento locales.

***Cáncer de mama metastásico HER2-negativo:*** Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

***Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico:*** Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

***Tratamiento en monoterapia del cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR:*** Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

***Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona:*** Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### **Omisión de una dosis**

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

### **Ajustes de la dosis**

#### ***Por eventos adversos***

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

#### ***Coadministración con inhibidores de CYP3A***

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

### **Poblaciones especiales de pacientes**

***Niños y adolescentes:*** Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

**Ancianos (>65 años):** No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

**Daño renal:** Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina  $\leq 30$  ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

**Daño hepático:** Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

#### Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.”

#### **Nuevas reacciones adversas**

#### **Resumen general de las reacciones adversas**

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

#### **Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos**

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 4098 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza, 535 pacientes tratados con Lynparza en combinación con Bevacizumab y 469 pacientes tratados con Lynparza en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona en ensayos clínicos a la dosis recomendada.

Cuando Lynparza es usado en combinación con bevacizumab para el cáncer de ovario o en combinación con abiraterona y prednisona o prednisolona para el cáncer de próstata el perfil de seguridad es generalmente consistente con el perfil de las terapias individuales.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

**Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10,000$ ) incluyendo los informes aislados.**

**Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos**

| MedDRA SOC                                                                   | Término de MedDRA                                 | Descriptor CIOMS/<br>Frecuencia general<br>(Todos los grados de CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos) | Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda | Infrecuentes                                                           | Infrecuentes                           |
| Trastornos de la sangre y sistema linfático                                  | Anemia <sup>a</sup>                               | Muy frecuentes                                                         | Muy frecuentes                         |
|                                                                              | Neutropenia <sup>a</sup>                          | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Trombocitopenia <sup>a</sup>                      | Frecuentes                                                             | Frecuentes                             |
|                                                                              | Leucopenia <sup>a</sup>                           | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                                                              | Linfopenia                                        | Frecuentes                                                             | Frecuentes                             |
| Trastornos del sistema inmune                                                | Hipersensibilidad <sup>a</sup>                    | Infrecuentes                                                           | Raro                                   |
|                                                                              | Angioedema                                        | Raro                                                                   | -                                      |
| Trastornos del metabolismo y nutrición                                       | Disminución del apetito                           | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
| Trastornos del sistema nervioso                                              | Mareo                                             | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                                                              | Dolor de cabeza                                   | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                                                              | Disgeusia                                         | Muy frecuentes                                                         | -                                      |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales                          | Tos <sup>a</sup>                                  | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                                                              | Disnea <sup>a</sup>                               | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



| MedDRA SOC                                  | Término de MedDRA                       | Descriptor CIOMS/<br>Frecuencia general<br>(Todos los grados de CTCAE) | Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales               | Vómito                                  | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                             | Diarrea                                 | Muy frecuentes                                                         | Infrecuentes                           |
|                                             | Náuseas                                 | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
|                                             | Dispepsia                               | Muy frecuentes                                                         | -                                      |
|                                             | Estomatitis <sup>a</sup>                | Frecuentes                                                             | Infrecuentes                           |
|                                             | Dolor abdominal alto                    | Frecuentes                                                             | Raro                                   |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Rash <sup>a</sup>                       | Frecuentes                                                             | Infrecuentes                           |
|                                             | Dermatitis                              | Infrecuentes                                                           | Raro                                   |
|                                             | Eritema nodoso                          | Raro                                                                   | -                                      |
| Trastornos generales                        | Fatiga (incluyendo astenia)             | Muy frecuentes                                                         | Frecuentes                             |
| Investigaciones                             | Aumento de la creatinina en sangre      | Frecuentes                                                             | Raro                                   |
|                                             | Elevación del volumen corpuscular medio | Infrecuentes                                                           | -                                      |
| Trastornos Vasculares                       | Tromboembolismo Venoso <sup>a</sup>     | Frecuentes                                                             | Frecuentes                             |

<sup>a</sup> El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide. Anemia incluye PTs de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido. Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico reducido.

Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido.

Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido y linfopenia.

Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa.

Tos incluye PTs de tos y tos productiva.

Disnea incluye PTs de disnea y disnea de esfuerzo.

Disgeusia incluye PT de disgeusia y trastorno del gusto.

Estomatitis incluye los PT de úlcera aftosa, úlcera bucal y estomatitis.

Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso.

Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.

Tromboembolismo venoso incluye PT de embolia, embolia pulmonar, trombosis, trombosis venosa profunda, trombosis de vena cava y trombosis venosa.

\* como se observó en el contexto posmercado.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas *Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda*

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

      
@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y  $< 1,5\%$  en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib  $\geq 2$  años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece  $< 1,5\%$  a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

#### *Toxicidad hematológica*

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado  $\geq 3$  CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 21%, de 17% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 26% en los linfocitos y de 19% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 51%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

#### **Eventos tromboembólicos venosos**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

  
@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Se han producido eventos tromboembólicos venosos, predominantemente eventos de embolia pulmonar, en pacientes tratados con Lynparza y no tenían un patrón clínico consistente. Se observó una mayor incidencia en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que también recibieron terapia de privación de andrógenos, en comparación con otras indicaciones aprobadas. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas clínicos de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratarlos médicamente de forma apropiada. Los pacientes con antecedentes de TEV pueden correr un mayor riesgo de que se repita y se deben controlar adecuadamente.

En hombres que recibieron olaparib más abiraterona como tratamiento de primera línea para CPRcm (estudio PROpel), la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 8.5% en el grupo de olaparib más abiraterona y del 4% en el grupo de placebo más abiraterona. La mediana de tiempo hasta el inicio en este estudio fue de 170 días (intervalo: 12 a 906 días). La mayoría de los pacientes se recuperaron del evento y pudieron continuar con olaparib junto al tratamiento médico estándar. Se excluyeron los pacientes con enfermedad cardiovascular significativa. Consulte la información del producto de abiraterona para los criterios de exclusión cardiovascular.

#### Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado  $\geq 2$  CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

#### Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

### 3.4.2 Medicamentos biológicos

#### 3.4.2.1 CLOTTAFACT® 1.5g/100mL POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20094324  
Radicado : 20241170650 / 20241174997  
Fecha : 09/07/2024  
Interesado : LFB BIOMEDICAMENTS

**Composición:** Cada vial con polvo liofilizado contiene fibrinógeno humano 1,50000 g

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado

#### Indicaciones:

Indicada para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

En población pediátrica la experiencia sistematizada y documentada es limitada.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de indicación
- Modificación de dosificación / posología
- Información para prescribir versión CO\_May2024, allegado mediante radicado No. 20241170650
- Inserto para el paciente versión CO\_May2024, allegado mediante radicado No. 20241170650

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, de modificación de indicación y dosificación / posología, y aprobación de información para prescribir e inserto para la paciente versión CO\_May2024, allegados mediante Radicado No. 20241170650, para el medicamento Clottafact® 1.5g/100ml polvo y disolvente para solución inyectable, principio activo fibrinógeno humano, en la indicación solicitada *“Como terapia complementaria alternativa al crioprecipitado en el manejo de hemorragia severa no controlada con sangre total o plasma fresco y evidencia de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo: Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma”*.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El interesado indica que en las Actas No. 12 de 2021 y Acta No. 13 de 2024 numeral 3.2.8 SEMNNIMB fue aprobada la indicación solicitada para dos productos que contiene fibrinógeno humano.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar las indicaciones así:

- Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

En población pediátrica la experiencia sistematizada y documentada es limitada.

- Como terapia complementaria alternativa al crioprecipitado en el manejo de hemorragia severa no controlada con sangre total o plasma fresco y evidencia de hipofibrinogenemia adquirida, por ejemplo: Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma.

**Nueva dosificación:**

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

#### ***Posología***

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es necesario instaurar un seguimiento estrecho del tratamiento mediante pruebas de coagulación.

#### ***Deficiencias congénitas***

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta el control y la estabilización de la



hemostasia, y después se recomienda un nivel superior a 0,5 g/L hasta la cicatrización completa.

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es:

Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 1/nivel de recuperación (g/L) / (g/kg) x peso corporal (kg).

«1/nivel de recuperación» se determina según el nivel de recuperación del paciente\* (ver sección 5.2), o si el nivel de recuperación se desconoce:

- 0,053 (g/kg)/(g/L) para los niños y adolescentes < 40 kg
- 0,043 (g/kg)/(g/L) para los adultos y adolescentes ≥ 40 kg.

\* Ejemplo para el cálculo del nivel de recuperación del paciente y de la dosis

En el caso de un paciente de 60 kg con un nivel basal de fibrinógeno indetectable y con un nivel de 1,20 g/L una hora después de la inyección de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC:

-El cálculo del nivel de recuperación del paciente es:

$$1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$$

- El cálculo de la dosis para un aumento del nivel a 1,0 g/L es:

$$1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)} [\text{o } 0,050 \text{ (g/kg)/(g/L)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g.}$$

En caso de urgencia, si el nivel basal de fibrinógeno no está disponible, la dosis inicial recomendada es de 0,05 g/kg administrada por vía intravenosa en los adultos y adolescentes ≥ 40 kg, y debe aumentarse en un 20-25% en los niños y adolescentes < 40 kg.

Los datos muestran que el nivel de recuperación y la semivida in vivo en los adolescentes con un peso corporal < 40 kg son inferiores a los de los adultos y adolescentes con un peso corporal ≥ 40 kg. Por lo tanto, cuando es desconocido, el nivel de recuperación individual que debe utilizarse deberá adaptarse en función del peso corporal.

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

#### ***Deficiencias adquiridas***

La dosis inicial administrada generalmente es de 1 a 2 g, y se repite si es necesario. Para hemorragias obstétricas agudas severas, pueden ser necesarias cantidades mayores de fibrinógeno (4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con sangrado agudo, se debe administrar una dosis inicial, y las dosis siguientes deben ajustarse según los niveles medidos después de la dosis inicial.

### **Forma de administración**

CLOTTAFACT es un polvo que se reconstituye con agua para inyecciones en el momento de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección Incompatibilidades y Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

CLOTTAFACT debe inyectarse lentamente por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

Cuando la situación clínica es estable, CLOTTAFACT no debe administrarse con un caudal superior a 4 mL/min. En casos de hemorragias agudas graves, el caudal de administración puede alcanzar los 20 mL/min.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para la paciente versión CO\_May2024 y la información para prescribir versión CO\_May2024, allegado mediante Radicado No. 20241170650.

## **3.6 MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

### **3.6.1 PROLIA®**

Expediente : 20028103  
Radicado : 20211223824 / 20231338496 / 20251111821  
Fecha : 29/04/2025  
Interesado : AMGEN MANUFACTURING LIMITED

**Composición:** Cada ml contiene 60 mg de Denosumab

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

### **Indicaciones:**

#### *Osteoporosis postmenopáusica:*

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

#### *Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal:*

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

#### *Osteoporosis en hombres:*

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

*Pérdida ósea asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides*

Prolia está indicado como tratamiento alternativo de la osteoporosis asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides en pacientes adultos con mayor riesgo de fractura.

Solicitud: Recurso de reposición por el cual el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, revocar parcialmente la Resolución No. 2025013585 del 8 de abril de 2025, en el sentido de actualizar:

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Dosificación
- Reacciones Adversas
- Inserto para el usuario Versión 7, de marzo de 2024, allegado mediante escrito No. 20241056795 del 08/03/2024
- Información para el prescriptor, Versión 7, de marzo de 2024, allegado mediante escrito No. 20241056795 del 08/03/2024

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211223824 / 20231338496 / 20251111821 se solicita revocar parcialmente la Resolución No. 2025013585 del 8 de abril de 2025, para el principio activo Denosumab solución inyectable 60 mg (Prolia®).

En el recurso de reposición el interesado solicita aprobar la misma información que la aprobada en la Resolución No. 2024056586 de 10 de diciembre de 2024, por la cual el INVIMA aprobó nuevas contraindicaciones, nuevas advertencias y precauciones, nueva dosificación, reacciones adversas, inserto e IPP Versión 7, de marzo de 2024 allegado mediante Radicado No. 20241056795.

La Sala acepta la argumentación del interesado y recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada ml contiene 60 mg de Denosumab

**Forma farmacéutica:** Solución Inyectable

**Indicaciones:**

**Osteoporosis postmenopáusica:**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

**Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal:**

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

**Osteoporosis en hombres:**

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

**Pérdida ósea asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides**

Prolia está indicado como tratamiento alternativo de la osteoporosis asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides en pacientes adultos con mayor riesgo de fractura.

**Contraindicaciones**

**Hipocalcemia.**

**Hipersensibilidad**

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia.

**Embarazo y lactancia.**

**Precauciones y advertencias**

**Hipocalcemia**

La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con denosumab. En pacientes con predisposición a desarrollar hipocalcemia (como los pacientes con insuficiencia renal grave [depuración de creatinina < 30 mL/min], que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio), se recomienda el control clínico de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente en las primeras semanas de inicio de la terapia.

La ingesta adecuada de calcio y de vitamina D es importante en todos los pacientes.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos de hipocalcemia sintomática grave (dando como resultado hospitalizaciones, eventos potencialmente mortales y casos mortales), especialmente en pacientes con

insuficiencia renal grave, que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio. A pesar de que la mayoría de los casos se presentaron a las primeras semanas de iniciar el tratamiento, también pueden ocurrir más tarde.

### Infecciones cutáneas

En estudios clínicos con mujeres con osteoporosis posmenopáusica, las infecciones cutáneas que condujeron a la hospitalización se informaron con mayor frecuencia en el grupo de Prolia (0,4%) que en el grupo de placebo (0,1%) (véase Reacciones Adversas). Estos casos fueron principalmente celulitis.

La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y Prolia. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

### Osteonecrosis mandibular (ONM)

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Se informó pocas veces de ONM en pacientes con osteoporosis que recibían 60 mg cada 6 meses (véase Reacciones Adversas).

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONM en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM en los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En el caso de los pacientes en los que no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONM durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en



consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

#### **Medicamentos con el mismo principio activo**

**Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.**

#### **Osteonecrosis del conducto auditivo externo**

Se ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

#### **Fracturas femorales atípicas**

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones subtrocanterica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas comorbilidades (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingle. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

#### **Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de interrupción del tratamiento con Prolia**

Después de interrumpir el tratamiento con Prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (FVM), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con Prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con Prolia debe evaluarse el riesgo/beneficio para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

## Hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta

Prolia no está indicado para su uso en pacientes pediátricos. En estudios clínicos, se ha informado hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con denosumab. Algunos casos requirieron hospitalización.

## Poblaciones especiales

### Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. El uso de Prolia está contraindicado en mujeres embarazadas.

A niveles de exposición ABC hasta 100 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (60 mg cada 6 meses), denosumab no mostró indicios de que afectara la fertilidad en monos cynomolgus (véase Datos preclínicos de seguridad).

En un estudio con monos cynomolgus dosificados con denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta de 99 veces más altas que las dosis empleadas en humanos (60 mg cada 6 meses), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus, a los que se administraron dosis de denosumab durante el embarazo a exposiciones de ABC hasta 119 veces más altas que las dosis empleadas en humanos (60 mg cada 6 meses), hubo aumento de muertes fetales y de mortalidad posnatal; crecimiento óseo anormal que generó una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y alteración en la alineación dentaria; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal.

No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones knockout sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

### Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche humana. Como denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@Invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

## Población pediátrica

**Prolia no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.**

**En estudios clínicos, se ha informado hipercalcemia de manera muy frecuente en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con denosumab. Algunos casos requirieron hospitalización y se complicaron debido a una lesión renal aguda (véase Advertencias y precauciones).**

**Un estudio de fase 3 prospectivo, multicéntrico, abierto y de único grupo evaluó la eficacia, la seguridad y la farmacocinética en niños con osteogénesis imperfecta (OI) de entre 2 y 17 años de edad, de los cuales el 52,3% eran hombres y el 88,2% de raza blanca. Un total de 153 sujetos recibieron inicialmente denosumab 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), hasta un máximo de 60 mg cada 6 meses (una vez cada 6 meses) por 36 meses. Los datos clínicos preliminares respaldaron el ajuste de la dosis una vez cada 6 meses a cada 3 meses (una vez cada 3 meses). Sesenta sujetos pasaron a la administración de la dosis una vez cada 3 meses.**

**En el mes 12 de la administración de la dosis una vez cada 3 meses, el cambio (error estándar, EE) medio de los mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) desde el valor inicial del puntaje Z de DMO en la columna lumbar fue de 1,009 (0,119), lo que demuestra un aumento estadísticamente significativo comparado con los controles históricos.**

**En este estudio de fase 3, los eventos adversos más frecuentes informados durante la administración de la dosis una vez cada 6 meses fueron la artralgia (45,8%), dolor en las extremidades (37,9%), dolor de espalda (32,7%) e hipercalcemia (32%). Uno de los eventos adversos más frecuentes informados durante la administración de la dosis una vez cada 3 meses fue la artralgia (25%). Se informaron casos de hipercalcemia durante la administración de la dosis una vez cada 6 meses (19%) y una vez cada 3 meses (36,7%). En la administración de la dosis una vez cada 6 meses no se informaron eventos adversos graves de hipercalcemia. Sin embargo, sí se informaron eventos adversos graves de hipercalcemia (13,3%) durante la administración de la dosis una vez cada 3 meses.**

**En un estudio de extensión abierto y prospectivo (N = 75), con el propósito de evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento actual o anterior con denosumab en niños/adultos jóvenes con OI, no se observaron eventos adversos graves de hipercalcemia durante la administración de la dosis de denosumab una vez cada 6 meses o en grupos alternativos. Sin embargo, se observaron eventos adversos graves de hipercalcemia (18,5%) durante la administración de la dosis de denosumab una vez cada 3 meses.**

**Se finalizaron los estudios de manera anticipada debido a la ocurrencia de eventos potencialmente mortales y hospitalizaciones causadas por la hipercalcemia.**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab entre 27 y 150 veces superiores a la exposición clínica basada en el ABC (dosis de 10 y 50 mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas.

En monos cynomolgus recién nacidos expuestos en el útero a denosumab 50 mg/kg, hubo un incremento en la mortalidad postnatal; crecimiento anormal de los huesos que dio como resultado una reducción de la resistencia ósea, reducción de la hematopoyesis y mala alineación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento del recién nacido. Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre el hueso regresaron a la normalidad; hubo una ausencia de efectos adversos sobre la erupción dental, y se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal que se recuperó. En ratas recién nacidas, la inhibición del RANKL (el objetivo del tratamiento con denosumab) con un constructo de osteoprotegerina enlazada a Fc (OPG-Fc) en altas dosis se asoció a la inhibición del crecimiento óseo y de la erupción de dientes. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab podría afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisarias abiertas y podría inhibir la erupción de los dientes (véase Datos preclínicos de seguridad).

#### Población geriátrica

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

En mujeres postmenopáusicas mayores de 75 años con osteoporosis, Prolia redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (64%) y no vertebrales (16%). En un análisis post-hoc, Prolia también redujo la incidencia de fracturas de cadera (62%).

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis.

#### Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben tratamiento con denosumab.

## Reacciones Adversas

### Datos de estudios clínicos

A continuación, se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia. Se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común  $\geq 1$  en 10

Común  $\geq 1$  en 100 y  $< 1$  en 10

Poco común  $\geq 1$  en 1.000 y  $< 1$  en 100

Rara  $\geq 1$  en 10.000 y  $< 1$  en 1.000

Muy rara  $< 1/10.000$

No conocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

| Clase de sistema de órganos     | Término preferente de la reacción adversa                       | Frecuencia      | Naturaleza/Severidad/Seriedad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones     | Infecciones cutáneas <sup>a</sup> que requieren hospitalización | Poco común      | Los pacientes que reciben Prolia pueden desarrollar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que conducen a la hospitalización.<br><br>Las infecciones cutáneas que conducen a la hospitalización se notificaron en 0,1% (3 de 4.041) de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que reciben placebo en comparación con 0,4% (16 de 4.050) de mujeres que reciben Prolia. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas serias fueron similares en los grupos con placebo (0,6%, 5 de 845) y con Prolia (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y de próstata. |
|                                 | Infección del tracto urinario                                   | Frecuentes      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                 | Infección del tracto respiratorio                               | Frecuentes      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                 | Infección del oído                                              | Poco frecuentes |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos del sistema nervioso | Ciática                                                         | Frecuentes      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Trastornos gastrointestinales   | Estreñimiento                                                   | Frecuentes      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                 | Molestia abdominal                                              | Frecuentes      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



|                                               |              |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|--------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b> | Hipocalcemia | Rara | <p>Prolia está contraindicado en pacientes con hipocalcemia.</p> <p>La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con denosumab. En pacientes con predisposición a desarrollar hipocalcemia, se recomienda el control clínico de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente en las primeras semanas de inicio de la terapia.</p> <p>La ingesta adecuada de calcio y de vitamina D es importante en todos los pacientes.</p> <p>En dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes tuvieron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) después de la administración de Prolia. No se reportaron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) en ninguno de los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibieron terapia de ablación hormonal, o en los estudios de fase III controlados con placebo en hombres con osteoporosis.</p> <p>Los síntomas de la hipocalcemia en los estudios clínicos con denosumab incluyeron parestesias o rigidez muscular, fasciculaciones, espasmos y calambres musculares.</p> <p>En los estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina &lt; 30 mL/min) o que reciben diálisis estuvieron en un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en la ausencia de aporte complementario de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciben diálisis.</p> |
|-----------------------------------------------|--------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 
  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

| Clase de sistema de órganos                   | Término preferente de la reacción adversa | Frecuencia | Naturaleza/Severidad/Seriedad |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|-------------------------------|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Eccema <sup>b</sup>                       | Común      |                               |
| Trastornos musculoesqueléticos                | Dolor en las extremidades                 | Muy común  |                               |

| Clase de sistema de órganos  | Término preferente de la reacción adversa | Frecuencia | Naturaleza/Severidad/Seriedad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|-------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Óseos y del tejido conectivo | Osteonecrosis de la mandíbula             | Rara       | <p>La ONM ha sido reportada raramente, en 16 pacientes, en estudios clínicos en pacientes con osteoporosis y con cáncer de mama o próstata recibiendo ablación hormonal, incluido un total de 23.148 pacientes (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Trece de estos casos de ONM se presentaron en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis durante la extensión del estudio clínico de fase III después del tratamiento con Prolia hasta por 10 años (0,3%; &lt; 0,1 eventos por 100 sujetos-año). El riesgo de ONM parece aumentar con la duración de la exposición a Prolia.</p> <p>El inicio del tratamiento / ciclo de tratamiento nuevo se debe retrasar en pacientes con lesiones abiertas de tejidos blandos en la boca que no hayan cicatrizado. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración individual de riesgo/beneficio antes del tratamiento con Prolia en pacientes con factores de riesgo concomitantes.</p> <p>Los siguientes factores de riesgo se deben tener en cuenta cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para compuestos altamente potentes), vía de administración (mayor riesgo para administración parenteral) y dosis acumulada de la terapia de resorción ósea.</li> <li>- cáncer, condiciones comórbidas (p.ej., anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo, terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia para la cabeza y el cuello.</li> <li>- higiene oral deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracciones dentales).</li> </ul> |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

| Clase de sistema de órganos | Término preferente de la reacción adversa                                                       | Frecuencia | Naturaleza/Severidad/Seriedad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Fractura femoral atípica                                                                        | Rara       | Se han notificado fracturas femorales atípicas en pacientes que reciben Prolia (véase Advertencias y precauciones especiales de uso). Las fracturas femorales atípicas se pueden presentar con poco o ningún trauma en las regiones subtrocantericas y diafisarias del fémur. Hallazgos de radiología específicos caracterizan estos eventos. Las fracturas femorales atípicas también se han notificado en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también se han presentado sin terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con los bifosfonatos son, por lo general, bilaterales; por lo tanto, el fémur contralateral se debe examinar en los pacientes tratados con Prolia que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con Prolia en los pacientes con sospecha de fractura del fémur atípica dependiendo del análisis del paciente con base en una evaluación de riesgo/beneficio individual. |
|                             | Fracturas vertebrales múltiples después de interrupción del tratamiento con Prolia <sup>c</sup> | Poco común |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>a</sup>. predominantemente celulitis.

<sup>b</sup>. incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto.

<sup>c</sup>. específicamente en personas con antecedentes de fractura vertebral.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)







@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

#### Datos poscomercialización

| Clase de sistema de órganos                           | Término preferente de la reacción adversa                                        | Frecuencia  | Naturaleza/Severidad/Seriedad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico                   | Reacciones de hipersensibilidad <sup>a</sup>                                     | Rara        | En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluidos rash, urticaria, tumefacción facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que reciben Prolia.                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición          | Hipocalcemia sintomática severa <sup>b</sup>                                     | Rara        | En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave, principalmente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que reciben Prolia, la mayoría de los casos se presentan en las primeras semanas de inicio de la terapia. Ejemplos de las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Dolor musculoesquelético <sup>c</sup>                                            | Muy común   | Se ha notificado dolor musculoesquelético, incluidos casos graves, en pacientes que reciben Prolia en el contexto posterior a la comercialización.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                       | Osteonecrosis del conducto auditivo externo <sup>d</sup>                         | No conocida |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Trastornos de la piel y tejidos blandos               | Alopecia                                                                         | Común       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                       | Erupción liquenoide medicamentosa                                                | Poco común  | En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p.ej., reacciones similares al liquen plano).                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                       | Vasculitis por hipersensibilidad                                                 | Muy rara    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                       | Síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) | No conocida |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

- a. incluye rash, urticaria, tumefacción facial, eritema y reacciones anafilácticas.
- b. dando como resultado hospitalizaciones, eventos potencialmente mortales y casos mortales, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio.
- c. incluye casos severos.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

d. ver Advertencias y precauciones especiales de uso.

### **Inmunogenicidad**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano; al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe riesgo de inmunogenicidad. Más de 13.000 pacientes fueron sometidos a una evaluación sobre anticuerpos de fijación, utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia sensible por puenteo. Menos del 1% (55 de 8.113) de los pacientes tratados con denosumab hasta por 5 años mostraron resultados positivos para anticuerpos (incluyendo anticuerpos preexistentes, transitorios y en desarrollo). Los pacientes que mostraron resultados positivos para anticuerpos fueron evaluados posteriormente en cuanto a anticuerpos neutralizantes, utilizando un ensayo biológico in vitro de quimioluminiscencia basado en células, y ninguno de ellos mostró resultados positivos. No hubo indicios de alteración en el perfil farmacocinético, el perfil de toxicidad o la respuesta clínica que estuviera asociada con el desarrollo de anticuerpos de fijación.

### **Interacciones:**

Prolia (60 mg subcutáneamente) no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), indicando que no debería afectar la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta enzima (véase Farmacocinética).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

### **Dosis y administración**

#### ***Administración***

La administración debe realizarse por un individuo que haya sido capacitado adecuadamente en cuanto a técnicas de inyección.

#### ***Dosis***

La dosis recomendada de Prolia consiste en una sola inyección subcutánea de 60 mg, administrada una vez cada 6 meses.

Los pacientes deberían recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

### **Sobredosis**

No hay experiencia de sobredosis en estudios clínicos en humanos. Se ha administrado denosumab en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada



4 semanas (dosis acumuladas de hasta 1.080 mg durante 6 meses), y no se observaron reacciones adversas adicionales.

#### **Abuso y dependencia**

No hay evidencia de que denosumab genere adicción o pueda provocar dependencia.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 8.2.6.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario Versión 7, de marzo de 2024 y la información para prescribir Versión 7, de marzo de 2024, allegados mediante escrito No. 20241056795 del 08/03/2024.

### **3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**

#### **3.7.1 XIGDUO® XR 10mg/1000mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20093349  
Radicado : 2017073491 / 20181059670  
Fecha : 27/03/2018  
Interesado : AZTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 10 mg de Dapagliflozina

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

#### **Indicaciones:**

Dapagliflozina y metformina HCl (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Cuando el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina es apropiado.
- En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola en pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.
- En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

**Solicitud:** Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No.

2018002548 de 24 de enero de 2018 y concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.6.5.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada mediante Radicado 2017073491 / 20181059670 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra respuesta a la revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018002548 de 24 de enero de 2018, con base en el Acta No. 02 de 2017 SEMPB numeral 3.6.5. a todos los productos inhibidores del transportador de sodio y glucosa (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) con el fin de que los titulares alleguen un informe actualizado de seguridad enfatizado en el riesgo de amputación y su efecto en la relación beneficio/ riesgo del producto.

La Sala encuentra que el interesado da respuesta satisfactoria para el producto Xigduo® combinación a dosis fija de clorhidrato de metformina 1000 mg más dapagliflozina 10 mg tableta de liberación prolongada y por tanto da por cerrado el llamado a revisión de oficio para este titular.

### 3.7.2 JARDIANCE DUO® 12.5 mg/1000 mg

Expediente : 20101182  
Radicado : 2017073500 / 20181082956  
Fecha : 27/04/2018  
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 12.5mg + metformina 1000 mg

**Forma farmacéutica:** tableta recubierta con película

#### Indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en los que no se logra un control adecuado con metformina
- en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina, coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**Solicitud:** Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2018010163 del 12 de marzo del 2018 y concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.6.5.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada mediante Radicados 2017073500 / 20181082956 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que para la asociación empagliflozina más metformina tableta recubierta con película 12.5 mg/1000 mg (Jardiance Duo®12.5 mg/1000 mg) se presenta respuesta a llamado a revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2018010163 del 12 de marzo del 2018 y concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.6.5., en el que se requirió a los titulares de Registro Sanitario de medicamentos que en su composición contengan algún inhibidor del transportador de sodio y glucosa (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) con el fin de que alleguen un informe actualizado de seguridad enfatizado en el riesgo de amputación y su efecto en la relación beneficio/ riesgo del producto.

En la respuesta al llamado a revisión de oficio interesado presenta documento c16193710-02 “Declaración de resumen clínico (respecto al riesgo de amputaciones)” de 16 de noviembre de 2017 , en el que se hizo la evaluación de seguridad solicitada en el llamado a revisión de oficio, en el que se concluye que “No se identificó ningún riesgo de amputación de extremidades inferiores en los pacientes tratados con empagliflozina”, dicho riesgo se ha identificado con otro principio activo del mismo grupo farmacológico y que “se han previsto las siguientes actividades para investigar más a fondo las amputaciones de extremidades inferiores en los pacientes tratados con empagliflozina:

En el Plan de Gestión de Riesgos de los productos que contienen empagliflozina se agregó el “riesgo de amputación” como riesgo potencial importante.

- Se estableció que los eventos que conduzcan a una amputación de extremidades inferiores se consideren eventos adversos de interés especial en todos los ensayos clínicos de empagliflozina que duren >12 semanas. Se implementó una página específica en el Cuaderno de Casos de Estudio (CRF) para consignar todas las amputaciones de extremidades inferiores de modo estructurado y sistemático.
- Se analizarán las amputaciones de extremidades inferiores y todos los eventos relacionados que aparezcan en dos ensayos que actualmente se encuentran en curso con pacientes que padecen insuficiencia cardíaca crónica.
- Se implementa un cuestionario específico que se usará en los ensayos preclínicos para solicitar, de manera activa, toda la información necesaria y evaluar este tipo de amputaciones”.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**La Sala recomienda cerrar el llamado a revisión de oficio para Jardiance Duo® 12.5 mg/1000 mg**

### **3.7.3 FOSTER® 100 mcg / 6 mcg SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN**

Expediente : 20010948  
Radicado : 2017079093 / 20181052721  
Fecha : 20/03/2018  
Interesado : CHEISI FARMACEUTICI S.P.A.

**Composición:** Cada dosis contiene 0.1mg de Beclometasona Dipropionato Anhidro + 0.006mg de Formoterol Fumarato Dihidrato

**Forma farmacéutica:** Solución para inhalación

#### **Indicaciones:**

Indicado para el tratamiento regular del asma crónica, cuando conviene utilizar una combinación (un corticosteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados) en terapia de mantenimiento.

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2018002777 del 25 de enero del 2018 y concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.6.4.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada mediante Radicado 2017079093 / 20181052721 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra respuesta al llamado de revisión de oficio Resolución No. 2018002777 del 25 de enero del 2018, y dado que el llamado es para los medicamentos que contienen solo LABA, este es una asociación; en consecuencia, no le aplica el llamado.

### **3.7.4 NATELE® EASYGELS**

Expediente : 19960586  
Radicado : 20191183083 / 20211059287  
Fecha : 26/03/2021  
Interesado : BAYER A.G.

#### **Composición:**

Cada cápsula contiene:  
B1 (tiamina mononitrato) 3.0 mg

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Vitamina B2 (riboflavina) 3.40 mg  
Nicotinamida 17.0 mg  
Vitamina B6 (piridoxina clorhidrato) 4.0 mg  
Ácido fólico 0.60 mg  
Vitamina B12 (cianocobalamina) 2.20 mcg  
Hierro (como fumarato ferroso) 91.27 mg  
Zinc (como óxido de zinc) 18.67 mg  
Calcio (como carbonato de calcio) 311.95 mg  
Vitamina E (dl-alfa tocoferol acetato) 10.0 mg

**Forma farmacéutica:** Capsula blanda

**Indicaciones:**

Suplemento multivitamínico y mineral indicado durante el embarazo y la Lactancia

Solicitud: Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de la respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2019055242 del 5 de diciembre del 2019 y concepto emitido en el Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4 y Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.1.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al llamado a revisión de oficio realizada mediante Resolución No. 2019055242 del 5 de diciembre del 2019 y concepto emitido en el Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4 y Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.1., para Natele® Easygels cápsula blanda

El interesado realiza las siguientes aclaraciones:

- El Decreto 3249 de 2006, modificado por el Decreto 3863 de 2008, establece en su artículo 21, numeral 2, literal i, que todas las etiquetas de suplementos dietarios deben llevar la leyenda “NO CONSUMIR EN ESTADO DE EMBARAZO Y LACTANCIA”.
- Esta disposición implica que ningún producto destinado específicamente a mujeres gestantes o lactantes puede registrarse bajo la categoría de suplemento dietario, pues la advertencia es clara y obligatoria.
- Los productos como Natele® Easygels, diseñados para cubrir necesidades nutricionales específicas durante embarazo y lactancia, no encajan en la categoría de suplemento dietario, sino en la de medicamento.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



- En situaciones de malnutrición o desnutrición materna, la suplementación multivitamínica puede ser crítica para prevenir deficiencias y riesgos como el bajo peso al nacer.
- La OMS en 2020 actualizó sus recomendaciones sobre suplementación en el embarazo, citando la siguiente revisión sistemática:

En la revisión sistemática *“Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy”* de Keats, E. C., Haider, B. A., Tam, E., & Bhutta, Z. A. (2019): Se identificaron 21 ensayos clínicos (con 142496 mujeres) como elegibles para su inclusión en esta revisión, pero solo 20 ensayos clínicos (con 141849 mujeres) aportaron datos. De estos 20 ensayos, 19 se realizaron en países de ingresos bajos y medios y compararon la suplementación con hierro y ácido fólico con hierro, con o sin ácido fólico. Un ensayo clínico realizado en el Reino Unido comparó la suplementación con hierro y ácido fólico con placebo. En total, ocho ensayos fueron aleatorizados por conglomerados.

Resultados MMN con hierro y ácido fólico versus hierro, con o sin ácido fólico (19 ensayos):

- Parto prematuro: ligera reducción (RR 0.95; IC 95%: 0.90–1.01; evidencia moderada).
- Bebés pequeños para la edad gestacional (PEG): reducción (RR 0.92; IC 95%: 0.88–0.97; evidencia moderada).
- Bajo peso al nacer (BPN): reducción significativa (RR 0.88; IC 95%: 0.85–0.91; evidencia alta).
- Mortalidad perinatal: sin diferencias (RR 1.00; IC 95%: 0.90–1.11; evidencia alta).
- Mortinatos: reducción leve (RR 0.95; IC 95%: 0.86–1.04; evidencia alta, pero IC cruza línea de no efecto).
- Mortalidad neonatal: sin diferencias (RR 1.00; IC 95%: 0.89–1.12; evidencia alta).
- Otros desenlaces maternos: sin diferencias relevantes (anemia materna, mortalidad materna, aborto espontáneo, cesárea, anomalías congénitas).
- Nacimientos muy prematuros: reducción significativa (RR 0.81; IC 95%: 0.71–0.93; evidencia moderada).

La suplementación con MMN durante el embarazo condujo a una reducción en el número de bebés considerados de bajo peso al nacer (BPN) y probablemente a una reducción en el número de bebés considerados PEG. Además, es probable que la suplementación con MMN redujera los partos prematuros. No se observaron beneficios ni perjuicios importantes de la suplementación con MMN en cuanto a la mortalidad (mortinatos, mortalidad perinatal y neonatal).

La Sala encuentra que las recomendaciones de OMS en 2020 sobre la suplementación con múltiples micronutrientes (MMN) durante el embarazo propone que el uso de estos se haga en el marco de investigaciones clínicas rigurosas, recomendación ratificada por el Grupo de Expertos sobre la Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Anemia Materna en abril de 2025.

Es reconocido que existen situaciones de deficiencia de micronutrientes en mujeres embarazadas, y cada caso es particular. La atención médica debe enfocarse en tratar a cada paciente de acuerdo a sus necesidades específicas, con los micronutrientes que sean necesarios en cada caso, por lo que resulta inconveniente comercializar asociaciones de micronutrientes sin definir el grupo de mujeres a quién va dirigido y en quienes se ha demostrado su utilidad.

Por lo anterior, la Sala encuentra que el interesado no da respuesta satisfactoria al llamado de revisión de oficio y en consecuencia ratifica el concepto emitido del Acta No. 10 de 2019 numeral 3.7.4 en el sentido de negar la evaluación farmacológica de Natele® Easygels cápsula blanda en la indicación “*Suplemento multivitamínico y mineral indicado durante el embarazo y la Lactancia*”.

### 3.7.5 KEYTRUDA 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20211197239  
Fecha : N/A  
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, audiencia para Keytruda® 100 mg Rad. 20211197239.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2025 al interesado MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Keytruda® principio activo (Pembrolizumab) solución inyectable 100 mg (Radicado 20211197239).

### 3.7.6 AKEEGA® 100 mg/500 mg AKEEGA® 50 mg/500 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20221231464  
: 20221231587  
Fecha : N/A  
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, audiencia para Akeega® 100 mg/500 mg y 50 mg/500 mg Rad. 20221231464 y 20221231587.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2025 al interesado

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

  
@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

**JANSSEN CILAG S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto AKEEGA® principio activo (niraparib tosilato monohidrato más acetato de abiraterona) tableta recubierta 100 mg/500 mg y 50 mg/500 mg (Radicados 20221231464 y 20221231587).**

### 3.7.7 DIOTUL®

Expediente : 20219763  
Radicado : 20211296714 / 20231215702 / 20251093721  
Fecha : N/A  
Interesado : FAES Farma

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, audiencia para Diotul® 100 mg Rad. 20211296714 / 20231215702 / 20251093721.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2025 al interesado FAES Farma con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Diotul® principio activo (Acotiamida) tableta recubierta 100 mg (Radicados 20211296714 / 20231215702 / 20251093721).

### 3.7.8 PEPTOBISMOL® SUSPENSION

Expediente : 20243039  
Radicado : 20221279062  
Fecha : N/A  
Interesado : Procter & Gamble COLOMBIA LTDA

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, audiencia para Peptobismol® suspensión oral Radicado 20221279062.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2025 al interesado Procter & Gamble COLOMBIA LTDA con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Peptobismol® principio activo (subsalicilato de bismuto) suspensión oral (Radicado 20221279062).

### 3.7.9 LYNPARZA® 100 mg LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20142204  
: 20124752

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Radicado : 20221264011  
: 20221264016  
Fecha : N/A  
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Solicitud: el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, audiencia para Lynparza 100 y 150 Rad. 20221264011 / 20221264016.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de diciembre de 2025 al interesado AstraZeneca con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Lynparza® principio activo (olaparib) tableta recubierta 100 mg y 150 mg (Radicados 20221264011 / 20221264016).

### 3.8 ACLARACIONES

#### 3.8.1 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509  
Radicado : 20231114523 / 20241308779  
Fecha : 28/11/2024  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y el interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclaración del Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte numeral 3.4.2.4., en el ítem de posología en el sentido de retirar el siguiente texto “...en quienes no hayan tenido respuesta patológica completa...”.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2025 SEMPB Primera parte numeral 3.4.2.4., en el sentido de ajustar el siguiente texto del ítem de la posología así:

***(...) 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***

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

  
@Invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

***inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con pembrolizumab (Keytruda®) como monoterapia, 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 (...)***

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la 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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



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.

#### ***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***

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- 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 (UGE) no resecable o metastásico localmente avanzado HER-2 negativo cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS mayor o igual a 1.
- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con trastuzumab, fluoropirimidina y quimioterapia que contiene platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) HER2 positivo no resecable o metastásico localmente avanzado 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 expresen 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.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

### ***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.

### ***Cáncer de Cérvix***

- Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimio-radioterapia (radioterapia de haz externo seguida de braquiterapia), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix localmente avanzado en estadio III-IVA según FIGO 2014 que no han recibido terapia definitiva previa.
- 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®) 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.
- 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.

### **Dosificación / grupo etario:**

### **Dosis y administración**

### **General**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

### 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  $\leq 150/90$  mm Hg se les permitió aumentar la dosis de axitinib a 7 mg dos veces al día. Se permitió el aumento de la dosis de axitinib a 10 mg dos veces al día utilizando los mismos criterios. Axitinib podría ser interrumpido o reducido a 3 mg dos veces al día y posteriormente a 2 mg dos veces al día para controlar la toxicidad.

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratados con 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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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, 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* |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



|                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                   | 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*<br><br>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<br><br>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                                                                                                                                                                                                                                                          |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

|                                          |                                                                                                     |                                                                        |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 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  $\leq 10$  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 descontinuar permanentemente.

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

En pacientes con RCC tratados con pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan  $\geq 3$  veces el LSN pero  $< 10$  veces el LSN sin bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  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  $\geq 10$  veces el LSN o  $> 3$  veces el LSN con una bilirrubina total concurrente  $\geq 2$  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®).

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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.
- 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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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:

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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

## 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 discontinuación 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, discontinuar 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 discontinuar 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 discontinuar 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 discontinuar 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 discontinuar 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 discontinuar 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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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 discontinuar 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 discontinuar 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, discontinuar 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.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

#### ***Reacciones adversas relacionadas con trasplantes***

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con 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 trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con 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***

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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 discontinuar 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 inmunosupresores 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®).

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

### 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 discontinuar la lactancia o discontinuar 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 discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron 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           |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - 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 reseado 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 reseado 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 discontinuación 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 discontinuación 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 discontinuación 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%) discontinuó 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 discontinuación 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 discontinuación 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 discontinuación 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 discontinuación 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  $\geq 10\%$  de los pacientes tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y con una Incidencia mayor que en el brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-006)**

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

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

 @invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con 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  $\geq 10\%$  de los pacientes con Melanoma tratados con pembrolizumab (Keytruda®) y con una Incidencia mayor que en el brazo de Quimioterapia (Diferencia entre brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)**

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

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

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

### Melanoma Resecado

Entre los 969 pacientes con melanoma 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 con NSCLC previamente tratados que recibieron pembrolizumab**

**(Keytruda®) en KEYNOTE-10. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.**

**Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grado 3]) (KEYNOTE-010)**

|                                                            | Pembrolizumab (Keytruda®)<br>2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas<br>n=682 |              | Docetaxel<br>75 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas<br>n=309 |              |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Evento Adverso                                             | Todos los Grados* (%)                                             | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%)                                      | Grado 3* (%) |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b> |                                                                   |              |                                                           |              |
| Tos                                                        | 19                                                                | 1            | 14                                                        | 0            |
| <b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>       |                                                                   |              |                                                           |              |
| Erupción                                                   | 14                                                                | <1           | 7                                                         | 0            |
| Prurito                                                    | 11                                                                | 0            | 3                                                         | <1           |

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

### 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 quimioterapia 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  $\geq 20\%$  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  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)**

|                                                                         | Pembrolizumab (Keytruda®)<br>+<br>Pemetrexed + Quimioterapia<br>basada en platino<br>n=405 |                       | Placebo + Pemetrexed +<br>Quimioterapia basada en<br>platino<br>n=202 |                       |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Eventos Adversos                                                        | Todos los<br>Grados*<br>(%)                                                                | Grados 3-<br>4<br>(%) | Todos los<br>Grados<br>(%)                                            | Grados 3-<br>4<br>(%) |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                                                                                            |                       |                                                                       |                       |
| Fatiga                                                                  | 41                                                                                         | 6                     | 38                                                                    | 2.5                   |
| Astenia                                                                 | 20                                                                                         | 6                     | 24                                                                    | 3.5                   |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                                                                                            |                       |                                                                       |                       |
| Diarrea                                                                 | 31                                                                                         | 5                     | 21                                                                    | 3.0                   |
| <b>Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático</b>                 |                                                                                            |                       |                                                                       |                       |
| Neutropenia                                                             | 27                                                                                         | 16                    | 24                                                                    | 12                    |
| <b>Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo</b>                        |                                                                                            |                       |                                                                       |                       |
| 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  $\geq 2\%$ ) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

##### **Mesotelioma pleural maligno (MPM)**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



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 ( $\geq 2\%$  de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: anemia (12% frente a 10%), disminución del recuento de plaquetas (7% frente a 5%).

En pacientes con cáncer gástrico que reciben pembrolizumab (Keytruda®) más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino), los eventos adversos ocurren en al menos el 20 % de los pacientes y con una mayor incidencia ( $\geq 2\%$  de diferencia) de gravedad de Grados 3-4 en comparación con placebo más trastuzumab y quimioterapia (fluoropirimidina y platino) fueron: vómitos (4,6 % frente a 1,9 %), anemia (14 % frente a 12 %), disminución del recuento de plaquetas (14 % frente a 10 %) y linfopenia (13 % frente a 9%).

#### Cáncer de Cérvix

En pacientes con cáncer de cérvix que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) más CRT (cisplatino más radioterapia de haz externo [EBRT por sus siglas en inglés, external beam radiation therapy], seguido de braquiterapia [BT por sus siglas en inglés, brachytherapy], el evento adverso que ocurrió con una mayor incidencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) de gravedad de Grados 3 a 5 para KEYTRUDA® más CRT en comparación con placebo más CRT fue leucopenia (13% vs. 11%).

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 ( $\geq 2\%$  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 ( $\geq 2\%$  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  $\geq 3$  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  $\geq 20\%$  de pacientes que recibieron KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una incidencia mayor que en pacientes que

recibieron Sunitinib (Diferencia entre Brazos  $\geq 5\%$  [Todos los Grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

|                                                              | Pembrolizumab<br>(Keytruda®) + lenvatinib<br>n=352 |                    | Sunitinib n=340            |                   |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|
| Eventos Adversos                                             | Todos los<br>Grados*<br>(%)                        | Grados 3-<br>4 (%) | Todos los<br>Grados<br>(%) | Grados 3-4<br>(%) |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                         |                                                    |                    |                            |                   |
| 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               |
| <b>Trastornos Vasculares</b>                                 |                                                    |                    |                            |                   |
| Hipertensión                                                 | 55                                                 | 28                 | 41                         | 19                |
| <b>Trastornos Endocrinos</b>                                 |                                                    |                    |                            |                   |
| Hipotiroidismo                                               | 47                                                 | 1.4                | 26                         | 0                 |
| <b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>            |                                                    |                    |                            |                   |
| Disminución del apetito                                      | 40                                                 | 4.0                | 31                         | 1.5               |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>   |                                                    |                    |                            |                   |
| Disfonía                                                     | 30                                                 | 0                  | 4.1                        | 0                 |
| <b>Exámenes</b>                                              |                                                    |                    |                            |                   |
| Disminución de peso                                          | 30                                                 | 8                  | 9                          | 0.3               |
| <b>Trastornos Renales y Urinarios</b>                        |                                                    |                    |                            |                   |
| Proteinuria                                                  | 30                                                 | 8                  | 13                         | 2.9               |
| <b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>                |                                                    |                    |                            |                   |
| Salpullido                                                   | 27                                                 | 3.7                | 14                         | 0.6               |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b> |                                                    |                    |                            |                   |
| Artralgia                                                    | 28                                                 | 1.4                | 15                         | 0.3               |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                       |                                                    |                    |                            |                   |
| 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  $\geq 20\%$  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  $\geq 5\%$  [Todos los grados] o  $\geq 2\%$  [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)

|  | Pembrolizumab<br>(Keytruda®) + lenvatinib | Doxorrubicina o paclitaxel<br>n=388 |
|--|-------------------------------------------|-------------------------------------|
|--|-------------------------------------------|-------------------------------------|

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

|                                                                         | n=406                 |                |                       |                |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|----------------|
| Eventos Adversos*                                                       | Todos los Grados† (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los Grados† (%) | Grados 3-4 (%) |
| <b>Trastornos Vasculares</b>                                            |                       |                |                       |                |
| Hipertensión                                                            | 64                    | 37.9           | 5.2                   | 2.3            |
| <b>Trastornos Endocrinos</b>                                            |                       |                |                       |                |
| Hipotiroidismo                                                          | 57                    | 1.2            | 0.8                   | 0              |
| <b>Trastornos Gastrointestinales</b>                                    |                       |                |                       |                |
| 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            |
| <b>Trastornos del Metabolismo y Nutricionales</b>                       |                       |                |                       |                |
| Disminución del apetito                                                 | 45                    | 8‡             | 21                    | 0.5            |
| <b>Análisis</b>                                                         |                       |                |                       |                |
| Disminución de peso                                                     | 34                    | 10             | 6                     | 0.3            |
| Incremento en ALT                                                       | 21                    | 4.6            | 5                     | 0.8            |
| <b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b> |                       |                |                       |                |
| Fatiga                                                                  | 33                    | 5              | 28                    | 3.1            |
| Astenia                                                                 | 24                    | 6              | 24                    | 3.9            |
| <b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>            |                       |                |                       |                |
| Artralgia                                                               | 31                    | 1.7            | 8                     | 0              |
| <b>Trastornos Renales y Urinarios</b>                                   |                       |                |                       |                |
| Proteinuria                                                             | 29                    | 5              | 2.8                   | 0.3            |
| <b>Infecciones</b>                                                      |                       |                |                       |                |
| Infección del tracto urinario                                           | 26                    | 3.9            | 10                    | 1.0            |
| <b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>                                  |                       |                |                       |                |
| Cefalea                                                                 | 25                    | 0.5            | 9                     | 0.3            |
| <b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales</b>              |                       |                |                       |                |
| Disfonía                                                                | 23                    | 0              | 0.5                   | 0              |
| <b>Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo</b>                           |                       |                |                       |                |
| 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 discontinuación 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 discontinuación de pembrolizumab (Keytruda®) fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación 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®) ( $\geq 2\%$ ) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

### Cáncer de Mama Triple Negativo

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

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$  de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirubicina 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  $\geq 5\%$ ) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y salpullido (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y salpullido (0.8% vs. 0.0%).

#### **Carcinoma de las vías biliares**

**En pacientes con carcinoma del tracto biliar (BTC, por sus siglas en inglés) que recibieron pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia (gemcitabina y cisplatino), los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia más alta ( $\geq 5\%$ ) en comparación con placebo más quimioterapia fueron: pirexia (26% vs. 20%), salpullido (17% vs. 9%), prurito (15% vs. 10%) e hipotiroidismo (9% vs. 2,6%). De estos eventos adversos, los de Grado 3-4 fueron pirexia (2,3% vs. 0,9%), salpullido (0,6% vs. 0,4%), prurito (0,0% vs. 0,0%) e hipotiroidismo (0,2% vs. 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: linfocitosis 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 al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

### **3.9 UNIRS**

#### **3.9.1 CICLOSPORINA**

Radicado : 2025240003148561

Fecha : 28/10/2025

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

**Solicitud:** Mediante Radicado No. 2025240003148561 el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo ciclosporina, forma farmacéutica: solución inyectable 50 mg/ml, emulsión oral 100 mg/mL y cápsula 25 mg, 50 mg y 100 mg.

**Indicaciones:** Aplasia medular severa y no severa.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se presenta solicitud de inclusión en listado de uso no incluido en el registro sanitario (UNIRS) para ciclosporina el en la indicación: Aplasia medular severa (SAA) y no severa (NSAA). Ciclosporina más inmunoglobulina antitímocítica (ATG) está indicada como tratamiento de primera línea para: 1) Pacientes NSAA que dependen de transfusiones, sangran, enfrentan infecciones o por estilo de vida (actividades); 2) Pacientes con SAA) / aplasia medular muy severa (VSAA) en ausencia de un hermano con HLA compatible; y 3) Pacientes SAA/VSAA >35-50 años de edad.

Ciclosporina tiene aprobadas las siguientes indicaciones en el registro sanitario en Colombia: 1) Trasplante de órgano sólido: prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón- pulmón combinado, pulmón o páncreas. 2) Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores. 3) Trasplante de médula ósea: prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea. 4) Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas del trasplante: 1) Uveítis endógena: tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables. 2) Tratamiento de la uveítis de BEHÇET con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina. 3) Síndrome nefrótico: síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa. Puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos. 4) Artritis reumatoide: tratamiento de la artritis reumatoide activa grave. 5) Psoriasis: tratamiento de la psoriasis grave cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz. 6)

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**Dermatitis atópica:** está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico.

Como soporte presenta revisión de literatura en que incluye:

1) un metaanálisis (Zhang 2022, *The efficacy and safety of cyclosporine A plus androgen versus androgen alone for adult patients with non-severe aplastic anemia in China: a meta-analysis of randomized controlled trials*) que utilizando datos de 42 ensayos clínicos aleatorizados concluye que en pacientes chinos con anemia aplásica no severa la administración de ciclosporina más terapia androgénica es superior a la terapia androgénica sola en los desenlaces recuento de leucocitos, plaquetas y hemoglobina.

2) revisión sistemática (Gafer-Gvili et al 2009, *ATG plus Cyclosporine Reduces All-Cause Mortality in Patients with Severe Aplastic Anemia – Systematic Review and Meta-Analysis*) que incluyó 4 ensayos clínicos concluye que en pacientes con anemia aplásica severa la administración de inmunoglobulina antitimocítica más ciclosporina es superior a la administración de solo inmunoglobulina antitimocítica respecto a la mortalidad a 3 meses, 1 y 5 años; en pacientes con anemia aplásica no severa no se encontró diferencia en mortalidad.

3) resultados a largo plazo de EC (Tichelli 2020, *Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation*) que incluyó 192 pacientes con anemia aplásica severa de diagnóstico reciente para evaluar el efecto de adicionar factor estimulante de colonias de granulocitos a tratamiento con inmunoglobulina antitimocítica más ciclosporina, concluye que la adición del factor estimulante de colonias de granulocitos no parece tener efecto a largo plazo en estos pacientes.

Adicionalmente, informa que la agencia reguladora de Japón tiene aprobada dentro de las indicaciones anemia aplásica severa.

Informa que varias guías de práctica clínica reconocidas y vigentes consideran como alternativa de tratamiento en algunos pacientes con anemia aplásica severa el uso de inmunoglobulina antitimocítica con ciclosporina como alternativa de tratamiento.

En el marco del artículo 38 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de medicamentos con principio activo ciclosporina con el fin de incluir en el registro sanitario la nueva indicación así:

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

**Indicaciones:**

**Ciclosporina en asociación con inmunoglobulina antitimocítica está indicada como tratamiento de primera línea para:**

**1) Pacientes con anemia aplásica severa (SAA) o anemia aplásica muy severa (VSAA) en ausencia de un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible.**

**2) Pacientes con SAA/VSAA >35-50 años de edad.**

Así mismo, de acuerdo con el artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda la inclusión en el listado de UNIRS de ciclosporina en el nuevo uso:

**Ciclosporina en asociación con inmunoglobulina antitimocítica se acepta como UNIRS en el tratamiento de pacientes con anemia aplásica no severa (NSAA) que dependen de transfusiones, sangran, enfrentan infecciones o por estilo de vida (actividades).**

Con la siguiente posología:

**Dosificación: Dosis de 5 mg/kg/día para alcanzar niveles sanguíneos mínimos de 100 a 200 µg/L.**

Finalmente, la Sala recomienda unificar la información farmacológica para ciclosporina así:

**Composición:**

Ciclosporina solución concentrado para infusión intravenosa 50 mg / mL

Ciclosporina emulsión oral, 100 mg/mL

Ciclosporina cápsula blanda 25 mg, 50 mg y 100 mg

**Forma farmacéutica: solución inyectable**

**emulsión oral**

**cápsula blanda**

**Indicaciones:**

**1) Trasplante de órgano sólido: prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón- pulmón combinado, pulmón o páncreas.**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

2) Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores.

3) Trasplante de médula ósea: prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea.

4) Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas del trasplante:

1) Uveítis endógena: tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables.

2) Tratamiento de la uveítis de BEHÇET con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina.

3) Síndrome nefrótico: síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa. Puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos.

4) Artritis reumatoide: tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

5) Psoriasis: tratamiento de la psoriasis grave cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.

6) Dermatitis atópica: está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico.

**7) Ciclosporina en asociación con inmunoglobulina antitimocítica está indicada como tratamiento de primera línea para:**

- **Pacientes con anemia aplásica severa (SAA) o anemia aplásica muy severa (VSAA) en ausencia de un hermano con antígeno leucocitario humano (HLA) compatible.**
- **Pacientes con SAA/VSAA >35-50 años de edad.**

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología y forma de administración**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



**Dosificación:**

Dosis de 5 mg/kg/día para alcanzar niveles sanguíneos mínimos de 100 a 200 µg/l.

**Grupo etario:**

ATG + CSA (Ciclosporina) está indicado como tratamiento de primera línea para:

- Pacientes NSAA que dependen de transfusiones, sangran, enfrentan infecciones o por estilo de vida (actividades).
- Pacientes con SAA) /VSAA en ausencia de un hermano con HLA compatible.
- Pacientes SAA/VSAA >35-50 años de edad.

Los límites de dosificación descritos para administración oral, sirven únicamente a título de recomendación.

La dosis diaria de ciclosporina se debe administrar dividida en dos dosis que deben estar igualmente distribuidas a lo largo del día. Se recomienda que ciclosporina se administre con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.

Ciclosporina se debe prescribir únicamente por, o en estrecha colaboración con, un médico experimentado en tratamiento inmunosupresor y/o trasplante de órganos.

**Trasplantes**

***Trasplante de órgano sólido***

El tratamiento con ciclosporina se debe iniciar durante las 12 horas antes del trasplante a una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis. Esta dosis se debe mantener como la dosis diaria durante 1 - 2 semanas después de la operación, reduciéndose gradualmente en función de los niveles plasmáticos, de acuerdo con los protocolos inmunosupresores locales, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de 2 - 6 mg/kg aproximadamente, que se debe administrar dividida en 2 dosis.

Cuando ciclosporina se administra con otros inmunosupresores (p.ej., con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple), se pueden usar dosis más bajas (p.ej., 3 a 6 mg/kg divididas en 2 dosis para el tratamiento inicial).

***Trasplante de médula ósea***

La dosis inicial se debe administrar el día antes del trasplante. En la mayoría de los casos, para esta dosis inicial es preferible ciclosporina concentrado para solución para perfusión. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día. La

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

perfusión se continúa a este nivel de dosis durante el periodo postrasplante inmediato hasta 2 semanas, antes de cambiar a la terapia de mantenimiento oral con ciclosporina a la dosis diaria de 12,5 mg/kg aproximadamente, administrada dividida en 2 dosis.

El tratamiento de mantenimiento se debe continuar durante al menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes de disminuir gradualmente la dosis hasta cero al año después del trasplante.

Si ciclosporina se utiliza para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis, empezando el día antes del trasplante.

En presencia de alteraciones gastrointestinales, que podrían disminuir la absorción, pueden ser necesarias dosis más elevadas de ciclosporina, o bien, el uso de tratamiento con ciclosporina intravenoso.

En algunos pacientes, aparece la EICH tras la interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero normalmente responde favorablemente al reinstaurarse el tratamiento. En estos casos, se debe administrar una dosis de carga oral inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguido por una administración oral diaria de la dosis de mantenimiento que se había encontrado previamente como satisfactoria. Para el tratamiento de la EICH leve crónica, se deben usar dosis más bajas de ciclosporina.

#### **Otras indicaciones distintas de trasplantes**

Cuando utilizamos ciclosporina en cualquiera de las indicaciones establecidas distintas de trasplantes, se deben tener en cuenta las siguientes normas generales:

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer un nivel basal fiable de la función renal mediante, al menos dos determinaciones. Se puede utilizar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) usando la fórmula MDRD para hacer una estimación de la función renal en adultos y se debe usar una fórmula adecuada en niños para valorar la TFGe en pacientes pediátricos. Debido a que ciclosporina puede ocasionar deterioro de la función renal, es preciso controlar frecuentemente la función renal. Se debe reducir la dosis de ciclosporina en un 25-50% si la TFGe disminuye en más del 25% por debajo del nivel basal en más de una determinación. Si el descenso del TFGe en relación al nivel basal está por encima del 35%, se debe considerar una reducción posterior de la dosis de ciclosporina. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores de los pacientes todavía se encuentran dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la reducción de dosis no consigue mejorar la TFGe en un mes, se debe interrumpir el tratamiento con ciclosporina.

Es necesario monitorizar con regularidad la presión sanguínea.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Antes de iniciar el tratamiento se requiere la determinación de la bilirrubina y de los parámetros que valoran la función hepática y se recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento. Es aconsejable la determinación de los lípidos séricos, potasio, magnesio y ácido úrico antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La monitorización ocasional de los niveles de ciclosporina en sangre puede ser relevante en indicaciones distintas de trasplantes, p.ej., cuando ciclosporina se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica anormal (p.ej., falta de eficacia o aumento de intolerancia al fármaco, como es la disfunción renal).

La vía de administración normal es la vía oral. Si se utiliza el concentrado para solución para perfusión, se debe prestar una cuidadosa atención para administrar una dosis intravenosa adecuada que corresponda a la dosis oral. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el uso de ciclosporina.

Excepto en pacientes con uveítis endógena con riesgo de pérdida de visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total no debe ser nunca superior a 5 mg/kg.

En el tratamiento de mantenimiento se debe determinar individualmente la dosis mínima eficaz y bien tolerada.

Se debe interrumpir el tratamiento con ciclosporina en aquellos pacientes en los que en el tiempo determinado (para información específica ver a continuación) no se alcanza una respuesta adecuada o la dosis eficaz no es compatible con las guías de seguridad establecidas.

#### ***Uveítis endógena***

Para inducir la remisión, inicialmente se recomienda administrar una dosis oral de 5 mg/kg/día dividida en 2 dosis, hasta conseguir la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En casos refractarios, la dosis se puede aumentar hasta 7 mg/kg/día durante un periodo de tiempo limitado.

En aquellos casos en los que la administración de ciclosporina en monoterapia, a las dosis recomendadas resulte insuficiente, se puede añadir un tratamiento sistémico con corticoides a dosis diarias de 0,2 a 0,6 mg/kg de prednisona o equivalente para alcanzar la remisión inicial o impedir las crisis inflamatorias oculares. Después de 3 meses, la dosis de corticosteroides se puede reducir a la dosis mínima eficaz.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la mínima eficaz, la cual durante las fases de remisión, no debe exceder los 5 mg/kg/día.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Antes de usar los inmunosupresores, se deben descartar las causas infecciosas de la uveítis.

### ***Síndrome nefrótico***

Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada se administra en dos dosis orales divididas.

Si la función renal (excepto en caso de proteinuria) es normal, se recomienda la siguiente dosis diaria:

- adultos: 5 mg/kg
- niños: 6 mg/kg

En pacientes con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.

Si el efecto de ciclosporina en monoterapia no es satisfactorio, se recomienda la combinación de ciclosporina con dosis bajas de corticoides por vía oral, especialmente en pacientes esteroideos-resistentes.

El tiempo de mejora varía entre 3 y 6 meses dependiendo del tipo de glomerulopatía. Si no se observa mejoría después de este periodo de tiempo, se debe interrumpir el tratamiento con ciclosporina.

La dosis se debe ajustar individualmente según la eficacia (proteinuria) y seguridad, pero no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día en adultos y los 6 mg/kg/día en niños.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la dosis mínima eficaz.

### ***Artritis reumatoide***

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrada por vía oral y dividida en dos dosis. Si el efecto no es suficiente, se puede aumentar gradualmente la dosis diaria hasta que la tolerancia lo permita, pero no se deben sobrepasar los 5 mg/kg/día. Para lograr la eficacia completa se pueden necesitar hasta 12 semanas de tratamiento con ciclosporina.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis se debe ajustar de forma individual hasta el nivel mínimo efectivo, según la tolerancia de cada paciente.

Ciclosporina se puede administrar en combinación con dosis bajas de corticoides y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs). Ciclosporina también se puede combinar semanalmente con dosis bajas de metotrexato en pacientes que responden insuficientemente a metotrexato solo, utilizando inicialmente

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

2,5 mg/kg/día de ciclosporina, divididos en dos dosis, con la opción de incrementar la dosis hasta que la tolerancia lo permita.

### ***Psoriasis***

El tratamiento con ciclosporina se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día administrada vía oral dividida en dos dosis. Si pasado 1 mes no se observa mejoría, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se pueda lograr una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en los que la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad establecidas.

Dosis iniciales de 5 mg/kg/día están justificadas sólo en aquellos pacientes en los que se precise una rápida mejoría. Se debe interrumpir el tratamiento con ciclosporina cuando se obtenga una respuesta satisfactoria y se debe reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente, a la dosis previa eficaz. En algunos pacientes puede ser necesaria una terapia de mantenimiento.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse de forma individual al nivel mínimo efectivo y no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.

### ***Dermatitis atópica***

El tratamiento con ciclosporina se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. La dosis diaria recomendada oscila entre 2,5 y 5 mg/kg repartida en dos dosis por vía oral. Si con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día no se alcanza una respuesta satisfactoria en dos semanas de tratamiento, la dosis diaria se puede incrementar rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En casos muy graves es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad, con dosis de inicio de 5 mg/kg/día. En cuanto se obtenga una respuesta satisfactoria, se debe reducir gradualmente la dosis y, siempre que sea posible, interrumpir el tratamiento con ciclosporina, debiéndose reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente.

Si bien 8 semanas de terapia pueden ser suficientes para conseguir el aclaramiento de las lesiones, el tratamiento de hasta 1 año de duración ha mostrado ser eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las instrucciones de monitorización.

### **Conversión entre diferentes formulaciones de ciclosporina oral**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



La conversión de una formulación de ciclosporina oral a otra debe realizarse bajo la supervisión de un médico, incluyendo monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes trasplantados.

### **Poblaciones especiales**

#### ***Pacientes con insuficiencia renal***

Todas las indicaciones

La ciclosporina sufre una eliminación renal mínima y su farmacocinética no se ve ampliamente afectada por la insuficiencia renal. Sin embargo, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal.

Otras indicaciones distintas de trasplantes

Con excepción de los pacientes tratados para síndrome nefrótico, los pacientes con función renal insuficiente no deben recibir ciclosporina (ver subsección sobre precauciones adicionales en otras indicaciones distintas a trasplantes en la sección 4.4). En los pacientes con síndrome nefrótico con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe ser superior a 2,5 mg/kg/día.

#### ***Pacientes con insuficiencia hepática***

La ciclosporina se metaboliza ampliamente por el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento en la exposición a ciclosporina de 2 a 3 veces aproximadamente. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles plasmáticos dentro del intervalo recomendado y se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta alcanzar niveles estables.

#### ***Población pediátrica***

Los ensayos clínicos han incluido niños a partir de 1 año de edad. En varios ensayos, los pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más elevadas de ciclosporina por kg de peso corporal que las utilizadas en adultos.

No se puede recomendar el uso de Ciclosporina en niños para las otras indicaciones distintas de trasplantes, a excepción del síndrome nefrótico.

#### ***Población de edad avanzada (a partir de 65 años)***

La experiencia con Ciclosporina en pacientes de edad avanzada es limitada.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina, los pacientes a partir de 65 años, fue más probable que desarrollasen hipertensión sistólica bajo

tratamiento, y más probable que mostrasen aumentos de creatinina sérica  $\geq 50\%$  por encima del valor basal después de 3-4 meses de tratamiento.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar con precaución, normalmente empezando por el límite inferior del intervalo de dosis, puesto que presentan una mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuida, así como por la existencia de enfermedades u otros tratamientos concomitantes y una mayor susceptibilidad para sufrir procesos infecciosos.

### Forma de administración

Vía oral

Las cápsulas de ciclosporina se deben tragar enteras.

### IV – INTRAVENOSA

#### Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P (gp-P) o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, p.ej., bosentán, dabigatrán etexilato y aliskirén.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

### Supervisión médica

Ciclosporina se debe prescribir sólo por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado, que incluya examen físico completo regular, monitorización de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio. Los pacientes trasplantados tratados con este medicamento se deben controlar en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir la información completa para el seguimiento del paciente.

### Linfomas y otros cánceres

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente en la piel. Este

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

aumento de riesgo parece estar más relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso de fármacos específicos.

Por lo tanto, se debe utilizar con precaución un régimen de tratamiento que incluya inmunosupresores múltiples (incluido ciclosporina) ya que puede dar lugar a alteraciones linfoproliferativas y a tumores de órganos sólidos, algunos con pronóstico fatal.

Visto el riesgo potencial de sufrir cáncer de piel, los pacientes tratados con Ciclosporina, en particular aquellos tratados para psoriasis o dermatitis atópica, deben evitar el exceso de exposición solar sin protección y no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

### Infecciones

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. En pacientes tratados con ciclosporina, se ha observado la activación de infecciones por poliomavirus latentes que pueden conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatía por virus BK (BKVN), o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas situaciones están a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales. Se deben emplear estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

### Toxicidad renal

Una complicación frecuente y potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con Ciclosporina es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes e inicialmente reversibles y responden generalmente a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (p.ej., fibrosis intersticial), los cuales, en pacientes trasplantados de riñón, se deben diferenciar de los cambios debidos a un rechazo crónico. Se requiere, por lo tanto, una monitorización frecuente de la función renal, de acuerdo con la guías locales para la indicación en cuestión.

### Hepatotoxicidad

Ciclosporina puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y de los enzimas hepáticos. Se han obtenido informes

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión incluyendo complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal. Se requiere una estrecha monitorización de los parámetros que evalúan la función hepática y los valores anormales pueden precisar una reducción de la dosis.

#### **Población de edad avanzada (a partir de 65 años)**

En pacientes de edad avanzada, se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

#### **Monitorización de los niveles de ciclosporina**

Cuando se administra Ciclosporina a pacientes trasplantados, la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de ciclosporina es una medida importante de seguridad. Para determinar los niveles de ciclosporina en sangre total, es preferible el uso de anticuerpos monoclonales específicos (determinación del principio activo inalterado); aunque se puede determinar asimismo mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que también determina el principio activo inalterado. Si la determinación se realiza en plasma o suero, se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para la monitorización inicial de los pacientes con trasplante de hígado se debe utilizar los anticuerpos monoclonales específicos o se realizarán mediciones paralelas mediante anticuerpos monoclonales específicos y no específicos para asegurar una inmunosupresión adecuada.

En pacientes no trasplantados, se recomienda la determinación ocasional de los niveles plasmáticos de ciclosporina, p.ej., cuando Ciclosporina se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica inusual (p.ej., falta de eficacia o mayor intolerancia al fármaco como es el caso de disfunción renal).

Se debe tener en cuenta que la concentración de ciclosporina en sangre, plasma o suero es sólo uno de los factores que contribuyen a la valoración del estado clínico del paciente. Los resultados, pues, sólo deben servir como una guía de tratamiento en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

#### **Hipertensión**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Es necesario realizar con regularidad una monitorización de la presión sanguínea durante el tratamiento con Ciclosporina. Si se desarrolla hipertensión, se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo adecuado. Se debe dar preferencia a un agente antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de ciclosporina, p.ej., isradipino.

#### **Aumento de los lípidos en sangre**

Debido a que se ha descrito que Ciclosporina induce a un aumento ligero y reversible de los lípidos sanguíneos, se recomienda realizar determinaciones de lípidos antes del tratamiento y un mes después de iniciado el mismo. En caso de que se detecte un aumento de los lípidos sanguíneos se debe valorar una restricción de las grasas en la dieta y si es necesario, una reducción de la dosis de Ciclosporina.

#### **Hiperpotasemia**

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Se requiere asimismo precaución cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con fármacos ahorradores de potasio (p.ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o fármacos que contienen potasio, así como en pacientes sometidos a una dieta rica en potasio. En estas situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio.

#### **Hipomagnesemia**

La ciclosporina incrementa el aclaramiento del magnesio. Esto puede producir hipomagnesemia sintomática, especialmente en el periodo peri-trasplante. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles séricos de magnesio en el periodo peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/signos neurológicos. Si se considera necesario, se debe administrar un suplemento de magnesio.

#### **Hiperuricemia**

Es necesario prestar atención en pacientes con hiperuricemia.

#### **Vacunas vivas atenuadas**

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

#### **Interacciones**

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con fármacos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones



plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o gp-P.

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5). Se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones de ciclosporina en sangre y ajustar la dosis de ciclosporina.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímús.

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO), y puede incrementar los niveles plasmáticos de medicaciones concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador. Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con estos fármacos o bien evitar el uso conjunto de los mismos (ver sección 4.5). La ciclosporina incrementa la exposición a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las estatinas y se debe evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de sus Fichas Técnicas. Es necesario interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o en aquellos con factores de riesgo de predisposición a daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiólisis.

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *lercanidipino*, el AUC de lercanidipino se incrementó en tres veces y el de ciclosporina en un 21%. Por lo tanto, se debe evitar la combinación simultánea de ciclosporina y lercanidipino. La administración de ciclosporina 3 horas después de lercanidipino no produce cambios en el AUC de lercanidipino, sin embargo, el AUC de ciclosporina aumentó en un 27%. Por lo tanto, esta combinación se debe administrar con precaución con un intervalo de 3 horas como mínimo.

#### **Precauciones adicionales en otras indicaciones distintas de trasplantes**

No se deben tratar con ciclosporina los pacientes con función renal insuficiente (excepto pacientes con síndrome nefrótico con un grado permisible de insuficiencia renal), hipertensión no controlada, infecciones no controladas, o cualquier tipo de cáncer.

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer una valoración basal fiable de la función renal mediante dos determinaciones de la TFGe, como mínimo. Se debe

valorar frecuentemente la función renal durante el tratamiento para permitir un ajuste de dosis.

#### **Precauciones adicionales en uveítis endógena**

Ciclosporina se debe administrar con precaución en pacientes con síndrome de Behcet neurológico. Se debe monitorizar cuidadosamente el estado neurológico de estos pacientes.

Existe experiencia limitada con el uso de Ciclosporina en niños con uveítis endógena.

#### **Precauciones adicionales en síndrome nefrótico**

Los pacientes con la función renal anormal en el valor de basal se deben tratar inicialmente con 2,5 mg/kg/día y se deben monitorizar cuidadosamente.

En algunos pacientes puede resultar difícil detectar una disfunción renal inducida por Ciclosporina debido a cambios de la función renal relacionados con el propio síndrome nefrótico. Esto explica que en raras ocasiones las alteraciones renales estructurales asociadas con Ciclosporina hayan sido observadas sin incrementos de la creatinina sérica. Se debe considerar la biopsia renal en pacientes con nefropatía de cambios mínimos dependiente de los esteroides, en los que la terapia con Ciclosporina se ha mantenido durante más de 1 año.

En pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunosupresores (incluido ciclosporina), se ha notificado ocasionalmente la aparición de cáncer (incluido linfoma de Hodgkin).

#### **Precauciones adicionales en artritis reumatoide**

Después de 6 meses de tratamiento, es necesario valorar la función renal cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad y de las comedificaciones y enfermedades concomitantes. Son necesarios controles más frecuentes cuando se incrementa la dosis de Ciclosporina o cuando se inicia un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o se incrementan sus dosis. También puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con Ciclosporina si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

Al igual que con otros tratamientos inmunosupresores a largo plazo, se debe tener en cuenta un mayor riesgo de alteraciones linfoproliferativas. Se debe tener especial precaución si Ciclosporina se utiliza en combinación con metotrexato debido a la sinergia nefrotóxica.

#### **Precauciones adicionales en psoriasis**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se recomienda la interrupción del tratamiento con ciclosporina si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en presencia de psoriasis incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Se dispone de experiencia limitada con el uso de ciclosporina en niños con psoriasis.

Se ha notificado el desarrollo de cáncer (en particular de piel) en pacientes psoriásicos que están en tratamiento con ciclosporina, así como en pacientes que recibieron una terapia convencional inmunosupresora. Antes de iniciar el tratamiento con Ciclosporina se debe realizar una biopsia de las lesiones cutáneas atípicas de la psoriasis en las que se sospeche malignidad o premalignidad. Los pacientes con alteraciones malignas o premalignas en la piel sólo se deben tratar con Ciclosporina después de recibir tratamiento adecuado de tales lesiones y siempre que no exista otra opción terapéutica.

Algunos pacientes psoriásicos tratados con Ciclosporina desarrollaron procesos linfoproliferativos, los cuales respondieron a una interrupción inmediata del fármaco.

Los pacientes tratados con Ciclosporina no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

#### **Precauciones adicionales en dermatitis atópica**

Se recomienda la interrupción del tratamiento con Ciclosporina si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

La experiencia con Ciclosporina en niños con dermatitis atópica es limitada.

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

La linfadenopatía benigna está generalmente asociada a las erupciones en la dermatitis atópica, y desaparece invariablemente de forma espontánea o con la mejora general de la enfermedad.

La linfadenopatía observada en el tratamiento con ciclosporina se debe monitorizar regularmente.

Si la linfadenopatía persiste a pesar de la mejora en la enfermedad, se debe examinar mediante biopsia como medida preventiva, con la finalidad de garantizar la ausencia de linfoma.

Las infecciones activas por herpes simplex deben estar curadas antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina, pero no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca durante el mismo, excepto si se trata de una infección grave.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con Ciclosporina, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Se debe evitar el tratamiento con eritromicina oral, ya que se tiene constancia de que posee potencial para incrementar la concentración de ciclosporina en sangre. Si no hay alternativa, se recomienda una monitorización estricta de los niveles de ciclosporina en sangre, de la función renal y de los efectos secundarios de ciclosporina.

Los pacientes tratados con ciclosporina no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

#### Uso pediátrico en otras indicaciones distintas de trasplantes

Excepto para el tratamiento de síndrome nefrótico, no se dispone de experiencia adecuada con Ciclosporina. No se recomienda su uso en niños menores de 16 años de edad para otras indicaciones distintas de trasplantes, a excepción del síndrome nefrótico.

#### Excipientes especiales: Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Ciclosporina puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado.

#### Excipientes especiales: Etanol

Ciclosporina contiene 25, 50, 100 mg de alcohol (etanol) por cada cápsula de 25, 50, 100 mg de Ciclosporina cápsulas, respectivamente, que se corresponde con 11,8% v/v. Una dosis de 500 mg de Ciclosporina contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 13 ml de cerveza o 5 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible.

#### Excipientes especiales: Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cada cápsula de 25, 50, 100 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

#### Interacciones con otros medicamentos

De los fármacos que se ha notificado interaccionan con ciclosporina, se describen a continuación aquellos cuyas interacciones están adecuadamente justificadas y se considera que tienen implicaciones clínicas.

Se conoce la existencia de varios fármacos que aumentan o disminuyen los niveles plasmáticos o en sangre total de ciclosporina mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en el metabolismo de ciclosporina, en concreto del CYP3A4.

La ciclosporina es también un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de este enzima y/o transportador.

Medicamentos de los que se tiene constancia de que reducen o incrementan la biodisponibilidad de ciclosporina: En pacientes trasplantados se requiere la determinación frecuente de los niveles de ciclosporina y, si es necesario, se ajusta la dosis de la misma, particularmente durante la introducción o retirada de otros tratamientos concomitantes. En pacientes no trasplantados la relación entre la concentración sanguínea y los efectos clínicos está menos establecida. Si se conoce que se administran concomitantemente medicamentos que incrementan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiada una valoración frecuente de la función renal y una monitorización cuidadosa de las reacciones adversas relacionadas con ciclosporina, que la determinación de los niveles plasmáticos.

#### **Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina**

Es de esperar que todos los inductores del CYP3A4 y/o gp-P disminuyan los niveles de ciclosporina. Ejemplos de fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina:

*Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfonpirazona, terbinafina, bosentán.*

No se deben utilizar concomitantemente los productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) con Ciclosporina debido al riesgo de disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y, por consiguiente, de su efecto.

La *rifampicina* induce el metabolismo intestinal y hepático de la ciclosporina. Puede ser necesario aumentar la dosis de ciclosporina de 3 a 5 veces durante la coadministración.

La *octreótida* disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de ciclosporina o un cambio a la administración intravenosa.



### Fármacos que aumentan los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o gp-P aumenten los niveles de ciclosporina. Ejemplos:

**Nicardipino, metoclopramida, anticonceptivos orales, metilprednisolona (dosis elevada), alopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona.**

**Antibióticos macrólidos:** La *eritromicina* puede aumentar la exposición a ciclosporina entre 4 a 7 veces, produciendo a veces nefrotoxicidad. Se ha notificado que la *claritromicina* duplica la exposición de ciclosporina. La *azitromicina* aumenta los niveles de ciclosporina en un 20% aproximadamente.

**Antifúngicos azólicos:** *Ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol* pueden más que duplicar la exposición a ciclosporina.

El *verapamilo* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina entre 2 a 3 veces.

La administración concomitante con *telaprevir* da como resultado un aumento de 4,64 veces aproximadamente la dosis normalizada de exposición a ciclosporina (AUC).

La *amiodarona* aumenta sustancialmente la concentración plasmática de ciclosporina conjuntamente con un aumento de la creatinina sérica. Esta interacción se puede producir durante un largo periodo de tiempo después de retirar la amiodarona, debido a que su semivida es muy larga (aproximadamente 50 días).

Se ha notificado que el *danazol* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina en un 50% aproximadamente.

El *diltiazem* (a dosis de 90 mg/día) puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina hasta un 50%.

El *imatinib* puede aumentar la exposición a ciclosporina y la  $C_{max}$  en un 20% aproximadamente.

**Cannabidiol (inhibidor de la gp-P):** Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de otro inhibidor de la calcineurina durante el uso concomitante con cannabidiol. Esta interacción puede deberse a la inhibición de la salida de la gp-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del inhibidor de la calcineurina. Por tanto, la administración simultánea de ciclosporina y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. En los pacientes trasplantados es preciso controlar las concentraciones valle de ciclosporina en sangre total y ajustar la dosis de

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

ciclosporina en caso necesario. En los pacientes no trasplantados, debe considerarse la monitorización de los niveles sanguíneos de ciclosporina, ajustando la dosis en caso necesario.

#### Interacción con los alimentos

Se ha notificado que la ingesta concomitante de pomelo y zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina.

#### Combinaciones con mayor riesgo de nefrotoxicidad

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica como son: *aminoglucósidos (incluidos gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados del ácido fibrótico (p.ej., bezafibrato, fenofibrato); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor  $H_2$  de la histamina (p.ej., cimetidina, ranitidina); metotrexato.*

Durante el uso concomitante de un fármaco que puede presentar sinergia nefrotóxica, se debe realizar una monitorización estrecha de la función renal. Si se produce una insuficiencia significativa de la función renal, se debe reducir la dosis del medicamento administrado concomitantemente, o considerar un tratamiento alternativo.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímus debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía el CYP3A4 y/o gp-P.

#### Impacto del tratamiento con AAD (antivirales de acción directa)

La farmacocinética de la ciclosporina se puede ver afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del virus del VHC. Está justificada una estrecha monitorización y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina para asegurar una eficacia continuada.

#### Efectos de la ciclosporina sobre otros fármacos

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO). La coadministración de fármacos que son sustratos del CYP3A4, gp-P y PTAO con ciclosporina puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador.

A continuación, se describen algunos ejemplos:

La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de *digoxina*, *colchicina*, *inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)* y *etopósido*. Si alguno de estos fármacos se administra concomitantemente con ciclosporina, se requiere una observación clínica estrecha con el fin de permitir una detección temprana de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos, seguida por una reducción de la dosis o de su retirada. Cuando las estatinas se administran conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las mismas y evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de su Ficha Técnica. En la Tabla 1 se resumen los cambios en la exposición de estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina. El tratamiento con estatina se debe interrumpir o suspender temporalmente en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo que predispongan a un daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiolisis.

Tabla 1 Resumen de los cambios en la exposición de las estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina

| Estatinas     | Dosis disponibles | Número de veces que cambia la exposición con ciclosporina |
|---------------|-------------------|-----------------------------------------------------------|
| Atorvastatina | 10-80 mg          | 8-10                                                      |
| Simvastatina  | 10-80 mg          | 6-8                                                       |
| Fluvastatina  | 20-80 mg          | 2-4                                                       |
| Lovastatina   | 20-40 mg          | 5-8                                                       |
| Pravastatina  | 20-80 mg          | 5-10                                                      |
| Rosuvastatina | 5-40 mg           | 5-10                                                      |
| Pitavastatina | 1-4 mg            | 4-6                                                       |

Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina con lercanidipino.

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *aliskirén*, un sustrato gp-P, la  $C_{max}$  de aliskirén se incrementó en aproximadamente 2,5 veces y el AUC en aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se vio significativamente alterado. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y aliskirén.

No se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria de la gp-P de la ciclosporina.

La administración conjunta de *nifedipino* con ciclosporina puede producir un incremento en la proporción de hiperplasia gingival, comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

Se ha observado que el uso concomitante de *diclofenaco* y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenaco, con la posible consecuencia de insuficiencia reversible de la función renal. Lo más probable es que el incremento en la biodisponibilidad de diclofenaco sea causado por una reducción de su elevado efecto de primer paso. Si los antiinflamatorios no esteroideos con un bajo efecto de primer paso (p.ej., ácido acetilsalicílico) se administran conjuntamente con ciclosporina, no se espera un incremento de su biodisponibilidad.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en los estudios en los que se utilizaba *everolimús* o *sirolimús* en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto a menudo es reversible con la reducción de la dosis de ciclosporina. Everolimús y sirolimús tienen sólo una influencia menor sobre la farmacocinética de ciclosporina. La administración conjunta de ciclosporina, incrementa significativamente los niveles sanguíneos de everolimús y sirolimús.

Se requiere precaución para el uso concomitante de *fármacos ahorradores de potasio* (p.ej., *diuréticos ahorradores de potasio*, *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)*, *antagonistas del receptor de la angiotensina II*) o *fármacos que contienen potasio*, ya que pueden producir un aumento significativo del potasio sérico.

La ciclosporina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de *repaglinida* y por lo tanto, incrementar el riesgo de hipoglucemia.

La administración conjunta de *bosentán* y ciclosporina en voluntarios sanos produjo un incremento de varias veces en la exposición de bosentán y un descenso del 35% en la exposición de ciclosporina. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina con bosentán (ver la subsección descrita anteriormente “Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina”).

La administración de dosis múltiple de *ambrisentán* y ciclosporina en voluntarios sanos resultó en un incremento de 2 veces aproximadamente en la exposición a ambrisentán, mientras que la exposición a ciclosporina se vio marginalmente incrementada (10% aproximadamente).

En pacientes oncológicos se observó una exposición significativamente incrementada a los *antibióticos antraciclinas* (p.ej., *doxorubicina*, *mitoxantrona*, *daunorrubicina*) con la administración conjunta de antibióticos antraciclinas y dosis muy elevadas de ciclosporina.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz; asimismo, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

### ***Interacciones que disminuyen los niveles de otros fármacos***

La administración conjunta de ciclosporina y micofenolato de sodio o micofenolato de mofetilo en pacientes trasplantados puede disminuir la exposición media del ácido micofenólico en un 20-50% cuando se compara con otros inmunosupresores. Se deberá tener en cuenta esta información especialmente en caso de interrupción o suspensión del tratamiento con ciclosporina.

La administración conjunta de una dosis única de ciclosporina (200 mg o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) disminuye el AUCinf del eltrombopag plasmático en un 18% a 24% y la Cmax en un 25% a 39%. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del número de plaquetas del paciente. Al administrar eltrombopag junto con ciclosporina, es necesario controlar el número de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas. Es posible que sea necesario aumentar la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos de plaquetas.

### **Población pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

### **Embarazo**

No hay estudios clínicos adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usan ciclosporina. Existe una cantidad moderada de datos sobre el uso de ciclosporina en pacientes embarazadas a partir de la experiencia poscomercialización, incluidos los registros de trasplantes y la bibliografía publicada, con la mayoría de los casos disponibles de receptores de trasplantes. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas).

Los estudios de desarrollo embriofetal (DEF) en ratas y conejos con ciclosporina han mostrado toxicidad embriofetal a niveles de dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en función del área de la superficie corporal (ASC).

Ciclosporina no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las formulaciones de Ciclosporina.



Los datos publicados del Registro Nacional de Embarazos en Trasplante (RNET) describieron los resultados del embarazo en receptores de trasplantes de riñón femenino (482), hígado (97) y corazón (43) que recibieron ciclosporina. Los datos indicaron embarazos exitosos con una tasa de nacidos vivos del 76% y 76,9%, y del 64% en receptores de trasplantes de riñón, hígado y corazón, respectivamente. Se informó un parto prematuro (< 37 semanas) en el 52%, 35% y 35% de los receptores de trasplantes de riñón, hígado y corazón, respectivamente.

Se informó que las tasas de abortos espontáneos y defectos congénitos importantes eran comparables a las tasas observadas en la población general. No pudo descartarse un posible efecto directo de la ciclosporina sobre la hipertensión materna, la preeclampsia, las infecciones o la diabetes dadas las limitaciones inherentes a los registros y las notificaciones de seguridad posteriores a la comercialización.

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales.

### Lactancia

La ciclosporina se transfiere a la leche materna. Las madres en tratamiento con Ciclosporina no deben amamantar debido al potencial de Ciclosporina para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia materna para el recién nacido/lactante y la importancia del tratamiento para la madre.

Los datos limitados mostraron que el cociente de concentración de ciclosporina en leche respecto a sangre materna estaba en el intervalo de 0,17 a 1,4. En función de la ingesta de leche en el lactante, la dosis máxima estimada de ciclosporina ingerida por el lactante completamente alimentado con lactancia materna fue de aproximadamente el 2% de la dosis materna ajustada por peso.

También se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de ciclosporina.

### Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de Ciclosporina sobre la fertilidad en humanos. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de hasta 15 mg/kg/día (por debajo de la DMRH en base al ASC).

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Ciclosporina puede causar alteraciones neurológicas y visuales. Ciclosporina puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener precaución al conducir un vehículo motorizado u operar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos de Ciclosporina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de ciclosporina incluyen disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con la terapia de ciclosporina son dosis dependiente y responden a una reducción de la dosis. En las diferentes indicaciones el espectro global de reacciones adversas es esencialmente el mismo; existen, sin embargo, diferencias en cuanto a incidencia e intensidad. Debido a que después de un trasplante se requieren dosis iniciales más elevadas y un tratamiento de mantenimiento más prolongado, las reacciones adversas son más frecuentes y normalmente más intensas en pacientes trasplantados que en pacientes tratados para otras indicaciones distintas de trasplantes.

##### Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de infecciones (vírica, bacteriana, fúngica, parasitaria). Se pueden producir infecciones tanto generalizadas como localizadas. Asimismo, se pueden agravar las infecciones preexistentes y la reactivación de las infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales.

##### Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas o alteraciones linfoproliferativas y otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer incrementa con la intensidad y duración del tratamiento. Algunos de ellos pueden ser fatales.

##### Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia  
Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos (Tabla 2) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Frecuentes                                             | Leucopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Poco frecuentes                                        | Trombocitopenia, anemia                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Raras                                                  | Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiopática                                                                                                                                                                                                                             |
| Frecuencia no conocida*                                | Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Muy frecuentes                                         | Hiperlipidemia                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Frecuentes                                             | Hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Muy frecuentes                                         | Temblor, cefalea                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Frecuentes                                             | Convulsiones, parestesia                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poco frecuentes                                        | Encefalopatía incluyendo Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), signos y síntomas tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia y ataxia cerebelar |
| Raras                                                  | Polineuropatía motora                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Muy raras                                              | Edema del disco óptico, incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual secundario a una hipertensión intracraneal                                                                                                                                                                     |
| Frecuencia no conocida*                                | Migraña                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Frecuencia no conocida*                                | Deficiencia auditiva <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Trastornos vasculares</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Muy frecuentes                                         | Hipertensión                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Frecuentes                                             | Rubor                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

|                                                                   |                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frecuentes                                                        | Náuseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica                                                          |
| Raras                                                             | Pancreatitis                                                                                                                                       |
| Trastornos hepatobiliares                                         |                                                                                                                                                    |
| Frecuente                                                         | Función hepática anormal (ver sección 4.4)                                                                                                         |
| Frecuencia no conocida *                                          | Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal (ver sección 4.4) |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     |                                                                                                                                                    |
| Muy frecuentes                                                    | Hirsutismo                                                                                                                                         |
| Frecuentes                                                        | Acné, hipertrichosis                                                                                                                               |
| Poco frecuentes                                                   | Erupción cutánea alérgica                                                                                                                          |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo            |                                                                                                                                                    |
| Frecuentes                                                        | Mialgia, calambres musculares                                                                                                                      |
| Raras                                                             | Debilidad muscular, miopatía                                                                                                                       |
| Frecuencia no conocida *                                          | Dolor de las extremidades inferiores                                                                                                               |
| Trastornos renales y urinarios                                    |                                                                                                                                                    |
| Muy frecuentes                                                    | Disfunción renal (ver sección 4.4)                                                                                                                 |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama                   |                                                                                                                                                    |
| Raras                                                             | Alteración menstrual, ginecomastia                                                                                                                 |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración |                                                                                                                                                    |
| Frecuentes                                                        | Pirexia, fatiga                                                                                                                                    |
| Poco frecuentes                                                   | Edema, aumento de peso                                                                                                                             |

\* Reacciones adversas notificadas a partir de la experiencia poscomercialización donde la frecuencia de reacciones adversas no es conocida debido a la falta de un denominador real.

# Se han notificado casos de deficiencia auditiva en la fase posterior a la comercialización en pacientes con niveles elevados de ciclosporina.

#### Otras reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización

Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión que incluyen complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con otros medicamentos con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal.

#### Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ICN), incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@InvimaColombia Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
denunciasanticorrupcion@invima.gov.co

riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Ha habido informes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización que establecen la asociación con el uso de Ciclosporina. Casos de nefrotoxicidad aguda reportaron trastornos de la homeostasis de iones, tales como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Casos reportando cambios morfológicos crónicos, que incluyen hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

#### **Dolor de las extremidades inferiores**

Se han notificado casos aislados de dolor de las extremidades inferiores en asociación con ciclosporina. También se ha notificado dolor de las extremidades inferiores como parte del Síndrome del Dolor Inducido por Inhibidores de la Calcineurina (CIPS).

#### **Población pediátrica**

Los ensayos clínicos han incluido niños desde 1 año de edad utilizando dosis de ciclosporina estándar con un perfil de seguridad comparable a adultos.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **Sobredosis**

La DL<sub>50</sub> vía oral de ciclosporina es de 2.329 mg/kg en ratones, 1.480 mg/kg en ratas y >1.000 mg/kg en conejos. La DL<sub>50</sub> vía intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas, y 46 mg/kg en conejos.

#### **Síntomas**

La experiencia con sobredosis aguda de ciclosporina es limitada. Se han tolerado dosis orales de ciclosporina de hasta 10 g (150 mg/kg aproximadamente) con consecuencias clínicas relativamente menores, tales como, vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en pocos pacientes, insuficiencia reversible de la función renal, moderadamente grave. Sin embargo, se han notificado síntomas graves de intoxicación tras una sobredosis parenteral accidental con ciclosporina en neonatos prematuros.

#### **Tratamiento**

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

 Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60  PBX: (601) 242 5000 - Bogotá



En todos los casos de sobredosis, se deben seguir medidas de soporte generales y aplicar tratamientos sintomáticos. Durante las primeras horas después de la ingesta oral puede ser útil la emesis forzada y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se aclara bien mediante hemoperfusión con carbón.

Siendo las 16:00 del día 05 de diciembre 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

---

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario SEMPB  
Sesión Virtual

Acta No. 12 de 2025 SEMPB Primera parte  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



@invimacolombia



Invima Colombia

Línea anticorrupción: (601) 242 5040  
[denunciasanticorrupcion@invima.gov.co](mailto:denunciasanticorrupcion@invima.gov.co)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima



Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60



PBX: (601) 242 5000 - Bogotá