

Contenido	
ACTA No. 03 DE 2026 Primera parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.9 UNIRS.....	3
3.9.1 CISPLATINO	3
3.9.2 BEVACIZUMAB.....	15
3.9.3 METOTREXATO	19
3.9.4 METOTREXATO	25
3.9.5 RITUXIMAB.....	45
3.9.6 FLUDARABINA	60
3.9.7 ETOPÓSIDO	74
3.9.8 DOXORRUBICINA	84
3.9.9 CARBOPLATINO	94
3.9.10 CARBOPLATINO	105
3.9.11 MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DECLARADOS ESENCIALES POR LA OMS	116

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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. 03 DE 2026 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 12, 13, 16, 17, 18, 19 y 20 DE MARZO DE 2026

ORDEN DEL DÍA

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

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
Dr. Andrey Forero Espinosa
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

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

3. TEMAS A TRATAR

3.9 UNIRS

3.9.1 CISPLATINO

Radicado : 20261047223 (2025240003063341)

Fecha : 21-10-2025

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Cáncer de testículos avanzado o con metástasis Cáncer de ovario avanzado o con metástasis Carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis Carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado o con metástasis Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis Carcinoma de pulmón microcítico avanzado o con metástasis cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno Carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia Melanoma maligno Osteosarcoma Cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica Tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de Hodgkin. En monoterapia o terapia combinada.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261047223 (2025240003063341) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo CISPLATINO, forma farmacéutica: solución inyectable, 1 mg/mL. En las indicaciones: *“Cisplatino en combinación con otros agentes citotóxicos como parte del esquema de quimioterapia para neuroblastoma pediátrico de riesgo intermedio y alto, tanto en la fase de inducción como, cuando corresponda, en la preparación para trasplante autólogo”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261047223 (2025240003063341) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para cisplatino solución inyectable 1 mg/mL en la indicación *“Cisplatino en combinación con otros agentes citotóxicos como parte del esquema de quimioterapia para neuroblastoma pediátrico de riesgo intermedio y alto, tanto en la fase de inducción como, cuando corresponda, en la preparación para trasplante autólogo”*.

Cisplatino tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Cáncer de testículos avanzado o con metástasis Cáncer de ovario avanzado o con metástasis Carcinoma de vejiga avanzado o con metástasis Carcinoma escamoso de

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

cabeza y cuello avanzado o con metástasis Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado o con metástasis Carcinoma de pulmón microcítico avanzado o con metástasis cáncer pulmonar de células pequeñas y no pequeñas, mesotelioma pleural maligno Carcinoma de cuello uterino en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia Melanoma maligno Osteosarcoma Cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica Tratamiento de primera línea de carcinoma endometrial, tratamiento de segunda línea en linfoma de Hodgkin. En monoterapia o terapia combinada.

Como evidencia de eficacia y seguridad, el interesado citó en los documentos aportados guías y revisión de antecedentes correspondientes a meduloblastoma, por lo cual no se consideran pertinentes para sustentar la indicación solicitada. No obstante, la evidencia restante allegada (ensayos clínicos cooperativos, guías internacionales y protocolos terapéuticos) es pertinente y concordante con la literatura científica disponible para el uso en neuroblastoma.

Asimismo, el interesado allegó un resumen ejecutivo sustentado en guías internacionales, protocolos cooperativos y estudios clínicos en neuroblastoma pediátrico. El documento describe que el neuroblastoma representa aproximadamente 7–10 % de los cánceres pediátricos y constituye una causa relevante de mortalidad oncológica infantil, con mayor carga en estadios avanzados y alto riesgo, especialmente en países de ingresos bajos y medios.

El interesado refiere que las guías SIOP-PODC *adapted risk stratification and treatment guidelines, Neuroblastoma Treatment* (PDQ®) – NCI y NCCN *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroblastoma v2.2024*, así como el Protocolo Nacional ACHOP 2024, recomiendan para neuroblastoma pediátrico de riesgo intermedio y alto esquemas de quimioterapia multiagente basados en derivados del platino (cisplatino o carboplatino) combinados con alquilantes, antraciclinas y etopósido, como parte del tratamiento multimodal estándar.

En cuanto a evidencia clínica, el interesado cita el ensayo aleatorizado *High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma* (COJEC vs OPEC/OJEC) de Pearson et al., que demostró supervivencia libre de eventos comparable entre esquemas de inducción intensiva con platinos y etopósido, consolidando a los regímenes con platino como referencia terapéutica en alto riesgo.

Adicionalmente, los ensayos cooperativos del *Children's Oncology Group* POG 9340/9341/9342 y el estudio fase III ANBL0532 evaluaron quimioterapia intensiva basada en platinos seguida de trasplante autólogo en neuroblastoma de alto riesgo, mostrando que el abordaje multimodal con inducción basada en platinos permite alcanzar supervivencias comparables entre grandes grupos cooperativos y constituye el estándar terapéutico en esta.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

El interesado señala igualmente que el Protocolo Nacional para el Manejo de Neuroblastoma en Pediatría – ACHOP 2024 adopta esquemas multiagente que incluyen cisplatino en la fase de inducción para pacientes de riesgo intermedio y alto, alineados con las recomendaciones SIOP-PODC y NCCN, lo que evidencia que su uso corresponde al estándar terapéutico nacional e internacional vigente.

En relación con la seguridad, el documento allegado señala que el cisplatino se asocia principalmente con nefrotoxicidad, ototoxicidad y mielosupresión, efectos adversos ampliamente caracterizados en oncología pediátrica, cuya incidencia indica puede mitigarse mediante hidratación intensiva, monitorización renal y auditiva y ajustes de dosis según función renal, tal como recomiendan las guías internacionales y el protocolo nacional. Este perfil de toxicidad conocido y predecible es coherente con su uso prolongado en protocolos cooperativos de neuroblastoma.

No obstante, la Sala observa limitaciones relevantes en la evidencia allegada. En primer lugar, gran parte del soporte corresponde a guías y protocolos que recomiendan el uso de derivados del platino en conjunto (cisplatino o carboplatino), sin discriminar de manera específica el aporte del cisplatino frente a otros compuestos de la misma clase. En segundo lugar, la evidencia clínica citada se concentra principalmente en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y en la fase de inducción, mientras que la indicación solicitada incluye también riesgo intermedio y fases relacionadas con el trasplante autólogo. En tercer lugar, el resumen allegado no aporta análisis comparativos directos ni evaluaciones de calidad metodológica que permitan estimar con precisión el efecto incremental del cisplatino dentro de los esquemas multiagente.

Analizada la evidencia allegada y la literatura científica disponible, la Sala considera que el cisplatino constituye un componente estándar de la quimioterapia de inducción multimodal en neuroblastoma pediátrico de alto riesgo, administrado en combinación con otros agentes citotóxicos. No obstante, la evidencia presentada se concentra principalmente en población de alto riesgo y en la fase de inducción, sin demostrarse su uso sistemático en neuroblastoma de riesgo intermedio ni como parte de los regímenes de acondicionamiento o preparación mieloablative para trasplante autólogo.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que Cisplatino ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de neuroblastoma pediátrico, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral en esta indicación con evidencia de baja certeza y que sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del *Cisplatino*, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a *Cisplatino* solución inyectable (1 mg/mL) con la indicación “*Cisplatino en combinación con otros agentes citotóxicos como parte de la quimioterapia de inducción en el tratamiento multimodal del neuroblastoma pediátrico de alto riesgo*”.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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 Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Cisplatino en combinación con otros agentes citotóxicos como parte de la quimioterapia de inducción en el tratamiento multimodal del neuroblastoma de alto riesgo en pacientes pediátricos.

Dosificación:

Población pediátrica Cisplatino 75 mg/m² IV (infusión 1–6 horas según protocolo) día 1 de ciclo (ciclos cada 6–8 semanas o según esquema).

Alternativas de dosificación usadas en algunos esquemas (variabilidad según ensayo/protocolo): Cisplatino 75–90 mg/m² en inducción dependiendo del esquema; en otros protocolos se usa cisplatino fraccionado (p. ej. 50 mg/m²/día x 3–4 días) para disminuir toxicidad

Contraindicaciones:

Cisplatino está contraindicado en pacientes

Hipersensibilidad al principio activo u otros compuestos que contengan platino o a cualquiera de los excipientes;

con disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) – cisplatino es nefrotóxico;

con deshidratación (es necesaria una pre- y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave);

con mielosupresión;

con deterioro auditivo– cisplatino es neurotóxico (en particular ototóxico);

con neuropatía causada por cisplatino;

en combinación con la vacuna de la fiebre amarilla;

Pacientes en tratamiento con cisplatino no deben dar la lactancia

Precauciones Y Advertencias:

El cisplatino es un medicamento altamente tóxico con un índice terapéutico relativamente estrecho, y es improbable que se obtenga un efecto terapéutico sin alguna evidencia de toxicidad. Este agente citostático presenta una toxicidad más marcada que la que suele observarse en la quimioterapia antineoplásica.

Este agente solo debe administrarse bajo la dirección de oncólogos en unidades especializadas, en condiciones que permitan una monitorización y vigilancia adecuadas. Debe disponerse de equipos de soporte para controlar reacciones anafilácticas.

El cisplatino reacciona con el aluminio metálico formando un precipitado negro de platino. Deben evitarse todos los equipos intravenosos, agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

Antes de administrar la solución al paciente, debe verificarse la claridad de la solución y la ausencia de partículas.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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 solución de cisplatino para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos ni aditivos.

La monitorización y el manejo adecuados del tratamiento y de sus complicaciones solo son posibles si se dispone de un diagnóstico adecuado y de condiciones exactas de tratamiento.

Nefrotoxicidad

El cisplatino produce nefrotoxicidad grave y acumulativa que puede potenciarse con antibióticos aminoglucósidos.

Deben determinarse creatinina sérica, urea plasmática o aclaramiento de creatinina, así como los niveles de magnesio, sodio, potasio y calcio antes de iniciar el tratamiento y antes de cada ciclo posterior.

El cisplatino no debe administrarse con una frecuencia mayor de una vez cada 3–4 semanas.

Para mantener la diuresis y reducir la toxicidad renal se recomienda administrar el cisplatino como perfusión intravenosa durante 6–8 horas.

Una diuresis de 100 ml/hora o mayor tenderá a minimizar la nefrotoxicidad por cisplatino. Esto puede lograrse mediante prehidratación con 2 litros de una solución intravenosa apropiada y una hidratación poscisplatino similar (recomendado 2.500 ml/m² SC/24 horas).

Si la hidratación vigorosa es insuficiente para mantener una diuresis adecuada, puede administrarse un diurético osmótico (p. ej., solución de manitol al 10%).

No deben administrarse ciclos repetidos de cisplatino a menos que la creatinina sérica sea inferior a 1,5 mg/100 ml o el nitrógeno ureico en sangre (BUN) sea inferior a 25 mg/100 ml.

Debe tenerse especial precaución cuando los pacientes tratados con cisplatino reciben terapias concomitantes con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos.

Función de la médula ósea

Los recuentos de sangre periférica deben monitorizarse con frecuencia en los pacientes que reciben cisplatino.

Aunque la toxicidad hematológica suele ser moderada y reversible, pueden aparecer trombocitopenia grave y leucopenia.

En pacientes que desarrollan trombocitopenia se recomiendan precauciones especiales: cuidado en la realización de procedimientos invasivos; búsqueda de signos de hemorragia o equimosis; análisis de orina, heces y vómitos para sangre oculta; evitar aspirina y otros AINE.

Los pacientes que desarrollan leucopenia deben observarse cuidadosamente para detectar signos de infección y pueden requerir antibióticos y transfusiones de hemoderivados.

Función del sistema nervioso central

Se sabe que el cisplatino induce neurotoxicidad que parece ser acumulativa.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Se han notificado casos graves de neuropatía. Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse por parestesias, arreflexia y pérdida de la propiocepción y de la percepción vibratoria. También se ha notificado pérdida de la función motora. Debe realizarse una exploración neurológica a intervalos regulares en pacientes que reciben tratamiento con cisplatino.

Dado que la neurotoxicidad puede producir daño irreversible, se recomienda suspender el tratamiento con cisplatino cuando aparezcan signos o síntomas de toxicidad neurológica.

Antes de cada ciclo debe confirmarse la ausencia de síntomas de neuropatía periférica.

Ototoxicidad

El cisplatino puede producir ototoxicidad acumulativa, que es más probable con regímenes de dosis altas.

Debe realizarse audiometría antes de iniciar el tratamiento, y repetirse cuando aparezcan síntomas auditivos o cambios clínicos de la audición.

Un deterioro clínicamente importante de la función auditiva puede requerir modificación de la dosis o suspensión del tratamiento.

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino de 50 mg/m², manifestada por tinnitus y/o pérdida auditiva en el rango de altas frecuencias (4.000 a 8.000 Hz).

Ocasionalmente puede presentarse disminución de la capacidad para oír tonos conversacionales.

El efecto ototóxico puede ser más pronunciado en niños que reciben cisplatino.

Se han notificado casos de pérdida auditiva de inicio tardío en la población pediátrica.

Se recomienda seguimiento a largo plazo en esta población.

La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral y tiende a ser más frecuente y grave con dosis repetidas; sin embargo, raramente se ha notificado sordera tras la dosis inicial de cisplatino.

La ototoxicidad puede verse aumentada por radioterapia craneal previa o concomitante y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino.

No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible.

También se ha notificado toxicidad vestibular.

Debe mantenerse vigilancia estrecha respecto a ototoxicidad, mielodepresión y reacciones anafilácticas.

Fenómenos alérgicos

Se han notificado reacciones de tipo anafiláctico al cisplatino.

Estas reacciones han ocurrido a los pocos minutos de la administración en pacientes previamente expuestos a cisplatino y han sido aliviadas mediante la administración de adrenalina, esteroides y antihistamínicos.

Al igual que con otros productos a base de platino, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, en la mayoría de los casos durante la perfusión, que requieren la interrupción de la perfusión y un tratamiento sintomático adecuado.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Se han notificado reacciones cruzadas, a veces mortales, con todos los compuestos de platino.

Función hepática y fórmula hematológica

La fórmula hematológica y la función hepática deben monitorizarse a intervalos regulares.

Potencial carcinogénico

En humanos, en raros casos la aparición de leucemia aguda ha coincidido con el uso de cisplatino, generalmente asociado con otros agentes leucemógenos.

Se ha demostrado que el cisplatino es teratogénico, embriotóxico y carcinogénico en ratones y ratas.

Reacciones en el lugar de inyección

Pueden producirse reacciones en el lugar de inyección durante la administración de cisplatino.

Dada la posibilidad de extravasación, se recomienda vigilar estrechamente el lugar de perfusión para detectar posible infiltración durante la administración del fármaco.

Actualmente no se conoce un tratamiento específico para las reacciones por extravasación.

Efectos gastrointestinales

Las náuseas y los vómitos pueden ser intensos y requieren tratamiento antiemético adecuado.

Efectos inmunosupresores / aumento de la susceptibilidad a infecciones

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterapéuticos, incluido cisplatino, puede provocar infecciones graves o mortales.

Debe evitarse la vacunación con vacunas vivas en pacientes que reciben cisplatino.

Pueden administrarse vacunas inactivadas o muertas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede estar disminuida.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos 29 semanas (al menos 7 meses) después de la última dosis.

A los hombres con parejas femeninas en edad fértil se les debe aconsejar utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con cisplatino y durante al menos 17 semanas (al menos 4 meses) después de la última dosis.

Embarazo

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

El cisplatino puede ser tóxico para el feto cuando se administra a una mujer embarazada.

Se ha demostrado que el cisplatino es teratogénico, embriotóxico y carcinogénico en ratones y ratas.

El cisplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el clínico considere que el riesgo en una paciente individual está clínicamente justificado.

Lactancia

Se han identificado cisplatino y sus metabolitos activos en la leche humana de madres tratadas. Se desconoce el efecto del cisplatino en los lactantes.

Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con cisplatino ni durante las 4 semanas posteriores a la última dosis de cisplatino.

Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con cisplatino, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la paciente.

Fertilidad

Mujeres

Con base en hallazgos no clínicos y clínicos, la fertilidad femenina puede verse comprometida por el tratamiento con cisplatino. El uso de cisplatino se ha asociado con insuficiencia ovárica dependiente de la dosis acumulada, menopausia prematura y reducción de la fertilidad.

Hombres

El cisplatino puede afectar la fertilidad masculina. Se han notificado alteraciones de la espermatogénesis y azoospermia.

Aunque la alteración de la espermatogénesis puede ser reversible, se debe advertir a los hombres en tratamiento con cisplatino sobre los posibles efectos adversos en la fertilidad masculina.

Tanto hombres como mujeres deben recibir asesoramiento sobre preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, el perfil de efectos adversos (p. ej., nefrotoxicidad, ototoxicidad, náuseas, vómitos) puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes que experimenten estos efectos (p. ej., somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y manejar maquinaria.

Interacciones:

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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 medicamentos nefrotóxicos (p. ej., cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos) potenciará los efectos tóxicos del cisplatino sobre estos órganos.

Durante o después del tratamiento con cisplatino, se recomienda precaución con sustancias eliminadas principalmente por vía renal, por ejemplo, agentes citotóxicos como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede verse reducida.

La toxicidad renal de la ifosfamida puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes que han recibido previamente cisplatino.

Se han observado disminuciones de los niveles sanguíneos de litio en algunos casos tras el tratamiento con cisplatino en combinación con bleomicina y etopósido. Por lo tanto, se recomienda monitorizar los niveles de litio.

La nefrotoxicidad causada por cisplatino puede intensificarse con el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido y propranolol.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino provoca un aumento de la concentración sérica de ácido úrico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m² y cuya excreción urinaria es inferior a 1.000 ml/24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa debido a la posible lesión renal y ototoxicidad.

El uso simultáneo de ifosfamida aumenta la excreción de proteínas.

Sustancias ototóxicas

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico del cisplatino sobre la función auditiva.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a 60 mg/m² y cuya secreción urinaria es inferior a 1.000 ml/24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa debido a la posible lesión renal y ototoxicidad.

La ifosfamida puede aumentar la pérdida auditiva causada por cisplatino.

Vacunas

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de enfermedad vacunal sistémica mortal.

Dado el riesgo de enfermedad generalizada, se recomienda utilizar una vacuna inactivada si está disponible.

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.

Anticoagulantes orales

El uso simultáneo de anticoagulantes orales (p. ej., cumarínicos) requiere una monitorización más frecuente del INR.

Antihistamínicos, fenotiazinas y otros

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (como mareo y tinnitus).

Anticonvulsivantes

En pacientes que reciben cisplatino y anticonvulsivantes, los niveles plasmáticos de los anticonvulsivantes (p. ej., fenitoína) pueden reducirse y volverse subterapéuticos, probablemente debido a disminución de la absorción y/o aumento del metabolismo. En estos pacientes deben monitorizarse los niveles séricos de anticonvulsivantes y ajustar la dosis según sea necesario.

Combinación piridoxina + altretamina

En un estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de ovario avanzado, la respuesta al tratamiento se vio negativamente influida por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) con cisplatino.

Paclitaxel

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión de paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y, por tanto, intensificar la neurotoxicidad.

Otros

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino.

La administración de cisplatino en combinación con bleomicina y vinblastina puede producir fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con tumores metastásicos o avanzados, docetaxel en combinación con cisplatino indujo efectos neurotóxicos más graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que docetaxel solo a dosis similares.

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la eficacia del cisplatino. Debe tenerse en cuenta la inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación cuando se usa cisplatino concomitantemente con ciclosporina.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes administrados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños. Se han notificado casos de pérdida auditiva de comienzo tardío en la población pediátrica. También se han notificado casos de aparición tardía meses/años después de la administración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención:

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).

Clase órgano del sistema	Frecuencia	Término MedDRA
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección ^a
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia
	Muy raras	Microangiopatía trombótica combinada con síndrome urémico hemolítico
	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide ^b
	Raras	Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
	No conocidas	Deshidratación, hipocalemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, tetania
	Frecuentes	Neurotoxicidad

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Trastornos del sistema nervioso	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	Muy raras	Convulsiones
	No conocidas	Accidente cerebrovascular hemorrágico, ageusia isquémica, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, pérdida en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardíaco

Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis, tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema localizado y dolores
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas, y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	No conocidas	Fallo renal agudo, fallo renal ^c , alteración renal tubular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	No conocidas	Astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección ^d
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre
	No conocidas	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

- a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.
- b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmas, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.
- c: Elevaciones en BUN y creatinina, ácido úrico sédico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.
- d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

Sobredosis

La sobredosis aguda de cisplatino puede provocar insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sordera, toxicidad ocular (incluido desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis.

La sobredosis puede ser mortal.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis por cisplatino.

Incluso si el tratamiento se inicia 4 horas después de la sobredosis, tendrá poco efecto debido a la rápida y extensa fijación del cisplatino a los tejidos.

El tratamiento de la sobredosis consiste en medidas generales de soporte.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.2 BEVACIZUMAB

Radicado : 20261045531 (2026240000406021)

Fecha : 13-02-2026

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

1. Carcinoma metastásico de colon o recto Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo. Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Bevacizumab. 2. Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP): Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel. 3. Glioblastoma: Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único. 4. Carcinoma metastásico de células renales (CCRM): Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa. 5. Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino: Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. 5. Cáncer de mama metastásico (mBC): • Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261045531 (2026240000406021) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo BEVACIZUMAB, forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión y solución inyectable, 25 mg, 100 mg y 400 mg. En las indicaciones: *“Uso de bevacizumab en población pediátrica con tumores del sistema nervioso central, específicamente en pacientes recurrentes, progresivos o refractarios Tumores embrionarios del SNC en recaída o refractarios, que hayan presentado falla, progresión o intolerancia a las terapias estándar disponibles”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261045531 (2026240000406021) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para Bevacizumab Solución concentrada para infusión y solución inyectable, 25 mg, 100 mg y 400 mg en la indicación *“Uso de bevacizumab en población pediátrica con tumores del sistema nervioso central, específicamente en pacientes recurrentes, progresivos o refractarios Tumores embrionarios del SNC en recaída o refractarios, que hayan presentado falla, progresión o intolerancia a las terapias estándar disponibles”*.

Bevacizumab tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

1. Carcinoma metastásico de colon o recto Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia intravenosa basada en 5-fluorouracilo. Bevacizumab, en combinación con la quimioterapia basada en

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina oxaliplatina, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado en un régimen de primera línea que contiene Bevacizumab. 2. Cáncer de pulmón no escamoso de células no pequeñas (CPCNP): Bevacizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastásico no escamoso e irresecable en combinación con carboplatino y paclitaxel. 3. Glioblastoma: Bevacizumab está indicado para el tratamiento del glioblastoma con enfermedad progresiva en pacientes adultos después de una terapia previa como agente único. 4. Carcinoma metastásico de células renales (CCRM): Bevacizumab está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en combinación con interferón alfa. 5. Carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino: Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecan está indicado para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. 5. Cáncer de mama metastásico (mBC): • Bevacizumab en combinación con capecitabina está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, incluidos los taxanos o las antraciclinas, no se considera adecuado.

Como parte de la evidencia allegada, expone los resultados obtenidos a partir de revisiones sistemáticas y metaanálisis, señalando que, un metaanálisis de 7 ensayos controlados aleatorios (ECA) encontró que bevacizumab combinado con quimiorradioterapia mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) en glioblastoma, especialmente en casos recurrentes, pero no la supervivencia global (SG). La incidencia de eventos adversos fue mayor con la combinación. Otra revisión sistemática y metaanálisis de 13 estudios en pacientes con glioma de bajo grado (LGG) recurrente reportó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 70%, con una SLP a 2 años del 41% y 3 años del 29%, destacando su tolerabilidad y toxicidad mínima.

De igual forma, presenta información obtenida a partir de ensayos clínicos, de los cuales un estudio retrospectivo de 30 niños con tumores primarios del SNC, bevacizumab fue seguro y bien tolerado, sin hemorragia intratumoral relacionada. Se supervisa hipertensión Grado III en dos pacientes, síndrome nefrótico en uno, y linfopenia e hipotiroidismo de nueva aparición en 12/30 y 7/30 pacientes, respectivamente.

Otro estudio en 16 pacientes pediátricos menores de 4 años con diversas condiciones, incluyendo tumores del SNC, también sugirió que bevacizumab es seguro, con eventos adversos similares a los reportados en pacientes pediátricos mayores. Así mismo, un estudio de 13 pacientes pediátricos con tumores embrionarios del SNC recurrentes o refractarios tratados con bevacizumab, irinotecán y temozolomida, mostró tasas de respuesta objetiva del 66.6% en meduloblastoma y 75.0% en tumores

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

teratoides/rabdoides atípicos (AT/RT), con SLP a 12 y 24 meses del 69.2% y 51.9%, respectivamente; los eventos adversos fueron manejables.

Desde el punto de vista de seguridad, el interesado refiere que, la evidencia disponible indica que bevacizumab presenta un perfil de toxicidad aceptable y predecible en población pediátrica. En los estudios analizados no se evidenció un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal, uno de los principales temores asociados al uso de agentes antiangiogénicos en tumores del SNC. Los eventos adversos más frecuentes, como hipertensión, proteinuria, linfopenia e hipotiroidismo, fueron en su mayoría de grado leve a moderado y manejables con seguimiento clínico y medidas de soporte. De manera relevante, los datos disponibles en niños menores de 4 años, incluyendo pacientes menores de 2 años, muestran un patrón de seguridad comparable al observado en niños mayores, sin identificación de nuevas señales de riesgo, lo que amplía la aplicabilidad potencial del medicamento en población pediátrica cuidadosamente seleccionada.

Así mismo, manifiesta que, en conjunto, el análisis de la evidencia sugiere que bevacizumab presenta un balance beneficio-riesgo favorable como opción terapéutica en tumores del sistema nervioso central en población pediátrica, especialmente en escenarios de recaída, progresión o refractariedad a los tratamientos estándar.

La Sala encuentra que bevacizumab en la indicación relacionada con tumores del SNC en niños: no se encuentra en la lista de medicamentos esenciales de la OMS; no se encuentra aprobada por EMA o FDA; guías de práctica clínica (NCCN. Pediatric Central Nervous System Cancers, Version 2.2025, EANO Guidelines (adult & pediatric high-grade gliomas), SIOPE (European Society for Paediatric Oncology)) sobre tumores en sistema nervioso central en niños mencionan bevacizumab como opción paliativa o en el marco de ensayos clínicos.

La Sala considera que evidencia con baja o muy baja certeza (evidencia con alto riesgo de sesgo: estudios retrospectivos, alta heterogeneidad; y revisión sistemática con alto riesgo de sesgo) sugiere algún efecto de bevacizumab en variables subrogadas en niños con tumores del sistema nervioso central. Las guías de práctica clínica sobre tumores de SNC en niños incluyen bevacizumab en gliomas de alto grado recidivantes como opción paliativa, en el marco de estudios clínicos, sin embargo, la evidencia (de bajo a muy bajo nivel de certeza) disponible no sugiere que mejore síntomas y/o calidad de vida, por lo anterior, la Sala recomienda solicitar al postulante precisar el tipo y estadio de tumores incluidos en la indicación propuesta, con el debido soporte que justifique el UNIRS.

3.9.3 METOTREXATO

Radicado : 20251195354 (2025240001949811)
Fecha : 24-07-2025
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

- Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos. - artritis idiopática juvenil en formas poliartríticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (aínes) ha sido inadecuada. - soriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas. Artritissoriásica en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional. – terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas. • Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfoma, soriasis, tratamiento de leucemia meníngea.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20251195354 (2025240001949811) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo METOTREXATO, forma farmacéutica: solución inyectable y polvos para reconstituir (25 mg/1 mL, 50 mg/1 mL, 100 mg/1 mL). En las indicaciones: *“Uso de metotrexato en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin de estadios tempranos en pacientes pediátricos mayores a 4 años de edad”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251195354 (2025240001949811) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para metotrexato solución inyectable y polvos para reconstituir, 25 mg/mL, 50 mg/mL y 100 mg/mL en la indicación *“Uso de metotrexato en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin de estadios tempranos en pacientes pediátricos mayores a 4 años de edad”*.

Metotrexato tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

- Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos. - artritis idiopática juvenil en formas poliartríticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (aínes) ha sido inadecuada. - soriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas. Artritissoriásica en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional. – terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de crohn en pacientes

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

refractarios o intolerantes a las tiopurinas. • Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin, soriasis, tratamiento de leucemia meníngea.

Como soporte de la nominación solicitada, el interesado informa que “en las guías de práctica clínica (GPC) colombianas vigentes para cáncer infantil (leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin) se encontró evidencia fuerte a favor del uso de medicamentos en estas patologías, pero cuyo uso no se encuentra autorizado por el INVIMA dentro de los registros sanitarios asociados”.

Dentro del soporte clínico, allega:

Donaldson et al., 2007. Final Results of a Prospective Clinical Trial With VAMP and Low-Dose Involved-Field Radiation for Children With Low-Risk Hodgkin's Disease. Este corresponde a un ensayo clínico prospectivo no controlado, realizado en pacientes pediátricos y adolescentes con linfoma de Hodgkin de bajo riesgo, definido principalmente por enfermedad en estadios I y II de Ann Arbor, sin masa mediastinal significativa, sin extensión extranodal y con compromiso ganglionar periférico limitado. El estudio incluyó 110 pacientes, con mediana de edad de 13,3 años y rango entre 3,6 y 21 años, reclutados entre septiembre de 1990 y febrero de 2000. La intervención consistió en 4 ciclos de 28 días del esquema VAMP, conformado por vinblastina 6 mg/m² IV, doxorubicina 25 mg/m² IV y metotrexato 20 mg/m² IV, administrados en los días 1 y 15 de cada ciclo, más prednisona 40 mg/m² por vía oral entre los días 1 y 14. Posteriormente, los pacientes recibieron radioterapia de campo comprometido a baja dosis, ajustada según la respuesta tumoral. Después de dos ciclos de quimioterapia, 49 pacientes alcanzaron respuesta completa. Durante el seguimiento se registraron 8 recaídas, tres de ellas con desenlace fatal por progresión de la enfermedad. La supervivencia global (OS) proyectada fue 99,1% a 5 años y 96,1% a 10 años, mientras que la supervivencia libre de eventos (EFS) fue 92,7% a 5 años y 89,4% a 10 años. En los pacientes que lograron respuesta completa temprana tras dos ciclos de VAMP, la EFS a 10 años alcanzó aproximadamente 95%, significativamente superior a la observada en pacientes con respuesta parcial. Con respecto a la seguridad, el tratamiento con el esquema VAMP asociado a radioterapia de campo involucrado fue bien tolerado, observándose principalmente eventos adversos relacionados con la radioterapia, entre ellos hipotiroidismo subclínico en aproximadamente el 42% de los pacientes tratados con radiación cervical. También se reportaron casos de osteopenia, obesidad y alteraciones pulmonares leves durante el seguimiento, así como un caso de disfunción cardíaca y un caso de azoospermia asociados a la exposición terapéutica. Adicionalmente, se documentaron dos malignidades secundarias durante el seguimiento a largo plazo.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Metzger et al., 2012. Association Between Radiotherapy vs No Radiotherapy Based on Early Response to VAMP Chemotherapy and Survival Among Children With Favorable Risk Hodgkin Lymphoma. El estudio corresponde a un estudio clínico fase II, multicéntrico, de grupo único, no aleatorizado, no enmascarado y sin grupo control paralelo, realizado en pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin de riesgo favorable, en estadios IA o IIA, sin masa mediastinal voluminosa, sin extensión extranodal y con compromiso limitado de sitios ganglionares. Se incluyeron 88 pacientes, con edad media al diagnóstico de 13,9 años y rango de 4,4 a 20,6 años, reclutados entre marzo de 2000 y diciembre de 2008, con seguimiento actualizado hasta marzo de 2012. Todos los pacientes recibieron 4 ciclos de 28 días del esquema VAMP, con vinblastina 6 mg/m² IV, doxorubicina 25 mg/m² IV y metotrexato 20 mg/m² IV los días 1 y 15, además de prednisona 40 mg/m²/día por vía oral durante los días 1 a 14 de cada ciclo. Tras la evaluación temprana, 47 pacientes (53%) alcanzaron respuesta completa después de los dos primeros ciclos de VAMP y no recibieron radioterapia, mientras que 41 pacientes (47%) presentaron respuesta incompleta o enfermedad residual y recibieron radioterapia de campo involucrado (25,5 Gy). La supervivencia libre de eventos (EFS) a dos años en la cohorte total fue 90,8% (80 de 88 pacientes; IC 95%: 84,7–96,9). En el análisis por subgrupos, la EFS fue 89,4% en los pacientes que no recibieron radioterapia y 92,5% en aquellos que sí la recibieron, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,61$). Durante el seguimiento, la supervivencia global a cinco años fue del 100%, mientras que la supervivencia libre de eventos a cinco años fue del 88,5%. Los eventos adversos más frecuentes fueron hematológicos, particularmente neutropenia observada en una proporción importante de los ciclos de tratamiento, con baja incidencia de neutropenia febril. También se reportaron náuseas, vómitos y neuropatía en una pequeña proporción de pacientes, así como hipotiroidismo compensado y disfunción pulmonar subclínica en pacientes expuestos a radioterapia. No se reportaron neoplasias malignas secundarias durante el período de seguimiento del estudio.

Kavan et al., 1999. Treatment of Hodgkin's Disease in Children With VAMP and VEPA. Este estudio fue un ensayo clínico prospectivo no controlado, realizado en niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin previamente no tratado. Se reclutaron 63 pacientes, de los cuales 60 fueron finalmente analizados, todos menores de 18 años, con edad mediana de 14 años y rango entre 3,2 y 18 años, en el período comprendido entre diciembre de 1992 y diciembre de 1995. El estudio incluyó pacientes en distintos estadios clínicos; específicamente, 29 pacientes en estadios I y IIA recibieron el esquema VAMP, mientras que 31 pacientes con enfermedad más avanzada o desfavorable recibieron VEPA. Para el grupo tratado con VAMP, el esquema consistió en 4 ciclos de quimioterapia con vinblastina, adriamicina (doxorubicina), metotrexato y prednisona, seguidos de radioterapia en campo involucrado a baja dosis; aunque en el resumen aportado no se detallan todas las dosis individuales del protocolo. Al finalizar el tratamiento, 53 de los 60 pacientes (88%) alcanzaron remisión completa (CR). La tasa de remisión completa fue 97% en el grupo tratado con VAMP (28 de 29 pacientes) y 81% en el grupo tratado con VEPA (25 de 31

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

pacientes). Durante el seguimiento, la supervivencia global fue del 97% (58 de 60 pacientes). En el análisis por grupos terapéuticos, la supervivencia global fue del 100% en los pacientes tratados con VAMP y 94% en los tratados con VEPA. En cuanto a la supervivencia libre de eventos (EFS), esta fue 88% en la cohorte total, con 97% en el grupo tratado con VAMP y 77% en el grupo tratado con VEPA.

En conjunto, los estudios identificados corresponden a evidencia clínica prospectiva no controlada, predominantemente en pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin en estadios tempranos o de riesgo favorable, en quienes el metotrexato intravenoso fue administrado como parte del esquema combinado VAMP, y no como monoterapia. En los tres estudios el diagnóstico evaluado fue linfoma de Hodgkin pediátrico, principalmente en estadios I y II, con tamaños muestrales de 110, 88 y 60 pacientes analizados, respectivamente. La duración del tratamiento fue, de manera general, de 4 ciclos, y la posología mejor descrita para metotrexato corresponde a 20 mg/m² por vía intravenosa en los días 1 y 15 de ciclos de 28 días, en combinación con vinblastina, doxorrubicina y prednisona. Aunque la evidencia disponible sugiere beneficio clínico y aceptable tolerabilidad en esta población, su nivel de robustez es insuficiente por la ausencia de comparadores concurrentes, aleatorización y cegamiento.

La Sala observa que el Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia, contempla la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes. 2022: “En su recomendación número 12, establece como nueva recomendación el “En pacientes pediátricos con LH clásico en estados tempranos de la enfermedad se recomienda VAMP por 2 ciclos y realizar PET/CT control, si existe respuesta completa continuar con IFRT (15 Gy) y para aquellos con respuesta parcial continuar con IFRT (25.5 Gy), posterior a esto administrar 2 ciclos adicionales de VAMP”.

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, en la actualización parcial de la Guía de Práctica Clínica para linfoma de Hodgkin infantil (2022) reconoce el esquema VAMP (vinblastina, doxorrubicina, metotrexato y prednisona) como una opción terapéutica en pacientes pediátricos mayores de 4 años con linfoma de Hodgkin clásico en estadios tempranos (IA, IIA, IB), particularmente aquellos con predominio linfocítico nodular, sin síntomas B ni enfermedad voluminosa; recomienda administrar dos ciclos de VAMP y realizar PET/CT de control, continuando con radioterapia de campo comprometido a dosis bajas (LD-IFRT) ajustada a la respuesta: 15 Gy en caso de respuesta completa y 25,5 Gy en caso de respuesta parcial, seguida de dos ciclos adicionales de VAMP; la fuerza de la recomendación es fuerte a favor, aunque la certeza de la evidencia se considera baja. Asimismo, señalan barreras de implementación relacionadas con la disponibilidad de moléculas, la oportunidad en la programación de radioterapia y estudios de imagen, así como las limitaciones regulatorias de las indicaciones INVIMA. En consecuencia, el uso de metotrexato en combinación con vinblastina, doxorrubicina y prednisona

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

dentro del esquema VAMP es una alternativa válida en estadios tempranos del linfoma de Hodgkin pediátrico.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que metotrexato ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin Clásico en estadios tempranos, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral en esta indicación con evidencia de baja certeza y que sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del metotrexato, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a metotrexato solución inyectable y polvos para reconstituir (25 mg/1 mL, 50 mg/1 mL, 100 mg/1 mL) en la indicación *“Uso de metotrexato en combinación con vinblastina, doxorubicina y prednisona (esquema VAMP) para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin Clásico en estadios tempranos de la enfermedad en combinación con radioterapia de campo comprometido a dosis bajas (LD-IFRT) basada en la respuesta (15 a 25.5 Gy) en pacientes pediátricos mayores a 4 años de edad”*.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Uso de metotrexato en combinación con vinblastina, doxorubicina y prednisona (esquema VAMP) para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin Clásico en estadios tempranos de la enfermedad en combinación con radioterapia de campo comprometido a dosis bajas (LD-IFRT) basada en la respuesta (15 a 25.5 Gy) en pacientes pediátricos mayores a 4 años de edad.

Dosificación / grupo etario:

Grupo etario: pacientes pediátricos mayores a 4 años de edad.

Dosificación: se recomienda metotrexato como parte del esquema VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato y prednisona) en dos ciclos de 28 días, con una dosificación de 20 mg/m² IV en días 1 y 15, en población menor de 21 años.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

- Inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa
- conocida.
- Lactancia.
- Vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados.
- El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas

Precauciones y advertencias:

- Debido a la excreción más lenta de metotrexato en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda administrar el tratamiento con precaución y solo con dosis bajas de metotrexato.
- El metotrexato se debe administrar con mucha precaución, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si se debe al alcohol.
- Antes de iniciar el tratamiento con metotrexato o al reanudar el tratamiento después de un período de descanso, se deben efectuar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, una radiografía torácica y pruebas de función renal.
- Durante el tratamiento con metotrexato, cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (por ejemplo, aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito. La aparición y el grado de intensidad de las reacciones

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

adversas dependen del nivel de dosis y la frecuencia de administración de metotrexato.

Interacciones:

Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con metotrexato. El consumo habitual de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de reacciones adversas hepatotóxicas al metotrexato.

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato, y causar así elevaciones indirectas de la dosis.

La administración concomitante de medicamentos que contengan ácido folínico o preparados vitamínicos con ácido fólico o derivados puede afectar a la eficacia del metotrexato.

La ciclosporina puede potenciar la eficacia y la toxicidad del metotrexato.

El uso de procarbazona durante el tratamiento con altas dosis de metotrexato aumenta el riesgo de deterioro de la función renal.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.4 METOTREXATO

Radicado : 20261045540 (2026240000406031)
Fecha : 13-02-2026
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

- Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos.
- Artritis idiopática juvenil en formas poliartriticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (aínes) ha sido inadecuada.
- Psoriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas.
- Artritis soriásica en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional.
- Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma, soriasis, tratamiento de leucemia meníngea.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261045540 (2026240000406031) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo METOTREXATO, forma farmacéutica: solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (2.5 mg/mL a 100 mg/mL). En las indicaciones: “Tratamiento del meduloblastoma en población pediátrica menor de 3 años”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261045540 (2026240000406031) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para metotrexato solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (2.5 mg/mL a 100 mg/mL) en la indicación “*Tratamiento del meduloblastoma en población pediátrica menor de 3 años*”.

Metotrexato tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

• Artritis reumatoidea severa y activa en pacientes adultos. • Artritis idiopática juvenil en formas poliartriticas y severas cuando la respuesta a anti-inflamatorios no esteroideos (aínes) ha sido inadecuada. • Psoriasis vulgar severa y generalizada, en especial del tipo placas. Artritis reumatoidea en pacientes adultos que no son respondedores a la terapia convencional. • Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas. • Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfossarcoma, soriasis, tratamiento de leucemia meníngea.

Como soportes, el interesado allega información proveniente de estudios clínicos y guías de manejo nacionales e internacionales. Los estudios clínicos citados han demostrado que, el uso de metotrexato (IV e intraventricular) es un componente indispensable de los esquemas que permiten evitar radioterapia temprana, aumentar la supervivencia y mejorar el control del neuroeje en lactantes con meduloblastoma, constituyéndose algunos, en los protocolos de manejo actuales para la población infantil.

El estudio pivotal de Rutkowski et al. (2005) demostró que, la quimioterapia intensiva postoperatoria con HD-MTX IV + MTX intraventricular + multiagente, sin RT inicial, logra

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

SG 5 años ~70% y preserva neurodesarrollo, definiendo un estándar internacional en lactantes. Por su parte, el estudio prospectivo HIT-SKK 87/92 confirmó que, el uso combinado de MTX IV e intraventricular mejora supervivencia libre de eventos y permite evitar RT-CE en una proporción sustancial de pacientes <3 años. Igualmente, el estudio HIT-2000 publicado por von Bueren y colaboradores (2011) demostró eficacia notable en desmoplásico/nodular / meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN) (EFS 95–100%), estableciendo la relevancia pronóstica de la histología y la necesidad de MTX intraventricular en la primera infancia.

Así mismo, el ensayo clínico HIT-SKK confirmó factibilidad, seguridad y beneficio clínico del MTX intraventricular, con mejor supervivencia en pacientes que recibieron $\geq 75\%$ de la dosis planificada. Chi et al. (2004) evidenciaron una alta tasa de respuesta (90%) y factibilidad de altas dosis de metotrexato (400 mg/kg) en pacientes con meduloblastoma de alto riesgo diseminado. A su vez, Head Start III demostró supervivencias excelentes (OS >90%) en desmoplásico/nodular, con protocolos que incluyen MTX IV e intraventricular. Finalmente, Geyer et al. (2005) (CCG-9921) mostró que, los esquemas con MTX (régimen A) logran mayor control temprano y permiten retrasar RT en más del 50% de sobrevivientes.

De igual manera, las guías de manejo clínico nacionales e internacionales (ACHOP, NHI-PDQ y SIOPE) incluyen el uso del metotrexato IV e intraventricular como parte de la terapia del meduloblastoma en niños menores de 3 años, con el fin de evitar el uso de radioterapia y preservar el neurodesarrollo de esta población.

De acuerdo con la práctica clínica nacional e internacional, y con lo demostrado en la evidencia, la sala justifica la inclusión del metotrexato intraventricular en la indicación de meduloblastoma en niños menores de 3 años.

La Sala encuentra que metotrexato ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de niños con meduloblastoma en dosis altas por vía intravenosa y dosis bajas por vía intratecal, fruto de ellos existe evidencia de la actividad antitumoral de metotrexato en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en SLE, SG y calidad de vida, con el perfil de seguridad conocido del metotrexato, al que se adiciona los efectos adversos asociados con el uso intratecal/intraventricular (neurotoxicidad aguda y crónica), por lo anterior, recomienda incluir metotrexato solución inyectable y polvo para reconstituir en sus diversas concentraciones (2.5 a 100 mg/ml) en el listado UNIRS.

La Sala recomienda incluir en la información farmacológica relacionada con el UNIRS solicitado como riesgos derivados de la administración intratecal de metotrexato: 1) Neurotoxicidad aguda: convulsiones, meningitis química, cefalea intensa, fiebre, rigidez de nuca; 2) Leucoencefalopatía subaguda/crónica: cambios en la sustancia blanca cerebral detectados por RM, asociados a déficit neurocognitivo progresivo; 3) Déficit neurocognitivo: estudios de seguimiento (Oxford Academic, HIT-SKK)

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

muestran deterioro en memoria, atención y velocidad de procesamiento en algunos pacientes, atribuible a MTX intraventricular; 4) Necrosis focal y mielopatía: descritas en casos aislados, especialmente con dosis acumuladas altas; 5) Riesgo aumentado con conservantes: si se usan formulaciones con alcohol bencílico u otros excipientes, la neurotoxicidad puede ser grave. Por eso se requiere preparación farmacéutica especial, libre de conservantes; 6) Interacciones con radioterapia o dosis altas de MTX IV: la combinación puede potenciar neurotoxicidad y riesgo de leucoencefalopatía.

Adicionalmente recomienda incluir como precaución: Para el uso intratecal se debe realizar la adecuación farmacéutica en un servicio de farmacia debidamente habilitado para ello.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que metotrexato ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de meduloblastoma en población pediátrica, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral en esta indicación con evidencia de baja certeza y que sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del metotrexato, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a metotrexato solución inyectable, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (2.5 mg/mL a 100 mg/ mL) en la indicación **“Metotrexato como parte de la quimioterapia en el tratamiento del meduloblastoma en población pediátrica menor de 3 años, incluido en los protocolos HIT-SKK (en combinación con ifosfamida, carboplatino, etopósido, citarabina), HEAD START III/IV (en combinación con vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, etopósido) y SIOPE/EANO (en combinación con cisplatino, lomustina, vincristina, ± etopósido, ciclofosfamida)”**.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Metotrexato como parte de la quimioterapia en el tratamiento del meduloblastoma en población pediátrica menor de 3 años, incluido en los protocolos HIT-SKK (en combinación con ifosfamida, carboplatino, etopósido, citarabina), HEAD START III/IV (en combinación con vincristina, ciclofosfamida, cisplatino, etopósido) y SIOPE/EANO (en combinación con cisplatino, lomustina, vincristina, ± etopósido, ciclofosfamida).

Dosificación y grupo etario:

- Entre 3 y 5 g/m² por ciclo, o
- Esquemas equivalentes basados en peso corporal (hasta 400 mg/kg), según el protocolo específico (HIT-SKK, HIT-2000, Head Start, CCG)

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Metotrexato intraventricular (MTX-IVT)

Dosis habitual: 2–4 mg por administración, ajustada por edad y protocolo.

Grupo etario: población pediátrica menor de 3 años.

Vía de administración: intraventricular

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Discrasias sanguíneas preexistentes, como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- Inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas como tuberculosis y VIH.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad oral y enfermedad de ulceración gastrointestinal activa conocida.
- Lactancia.
- Embarazo: el metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas. Debe utilizarse en indicaciones oncológicas solo cuando el beneficio potencial para la madre supere el riesgo para el feto y, no debe usarse durante el primer trimestre.
- Vacunación concomitante de vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Precauciones y advertencias:

El metotrexato solo debe ser administrado por o bajo la supervisión de un médico con conocimientos y experiencia en cuanto al uso del tratamiento con antimetabolitos.

Para el uso intratecal se debe realizar la adecuación farmacéutica en un servicio de farmacia debidamente habilitado para ello.

Está indicado un seguimiento especialmente estrecho del paciente después de una radioterapia previa, con deterioro funcional del sistema hematopoyético (por ejemplo, tras una radio o quimioterapia previa), con deterioro del estado general, con una edad avanzada o en niños de muy corta edad.

Debido al riesgo de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar exhaustivamente a los pacientes sobre los riesgos (incluidos los primeros signos y los síntomas de toxicidad) y las medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados sobre la necesidad de consultar inmediatamente al médico si aparecen síntomas de sobredosis, así como del seguimiento necesario posterior de los síntomas de sobredosis (incluidas las pruebas de laboratorio habituales). Las dosis superiores a 20 mg (10 ml) por semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente de la supresión de la médula ósea.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Debido a la excreción más lenta de metotrexato en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda administrar el tratamiento con precaución y solo con dosis bajas de metotrexato.

El metotrexato se debe administrar con mucha precaución, sobre todo en pacientes con enfermedad hepática previa o actual significativa, especialmente si se debe al alcohol.

Fertilidad

Se ha comunicado que el metotrexato causa oligospermia, alteraciones de la menstruación y amenorrea en personas, durante el tratamiento y durante un breve periodo después de la interrupción del tratamiento, y que causa alteraciones de la fertilidad que afectan a la espermatogénesis y la ovogénesis durante el periodo de administración, efectos que parecen ser reversibles al suspender el tratamiento.

Teratogenicidad y riesgo para la reproducción

El metotrexato causa embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por lo tanto, se deben explicar a las mujeres en edad fértil los posibles riesgos de efectos para la reproducción, aborto y malformaciones congénitas. Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de utilizar metotrexato. Si se trata a mujeres sexualmente maduras, se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos seis meses después.

Exploraciones y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de iniciar el tratamiento o al reanudar el tratamiento después de un período de descanso

Se deben efectuar un hemograma completo con fórmula leucocitaria y trombocitos, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, una radiografía torácica y pruebas de función renal. Si está clínicamente indicado, se debe descartar la presencia de tuberculosis y hepatitis B y C.

Durante el tratamiento

Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente.

También se debe considerar la posibilidad de aumentar la frecuencia de supervisión al aumentar la dosis. Se debe realizar una exploración de los pacientes de edad avanzada para detectar signos precoces de toxicidad a intervalos cortos.

Exploración de la cavidad oral y la garganta por si se han producido cambios en las mucosas.

Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas

La supresión hematopoyética inducida por el metotrexato puede aparecer de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. En caso de que se produzca una disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse un tratamiento de soporte adecuado. Se debe pedir a los pacientes que informen de todos los signos y síntomas indicativos de infección. En los pacientes que reciban de forma concomitante otros medicamentos hematotóxicos (p. ej., leflunomida), los hemogramas y el recuento plaquetario se deberán controlar estrechamente.

Durante el tratamiento a largo plazo con metotrexato, se deben realizar biopsias de la médula ósea.

Estudios de la función hepática

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir si se detectan anomalías persistentes o significativas en las pruebas de función hepática, otras pruebas no invasivas de fibrosis hepática o biopsias hepáticas.

Se han notificado aumentos temporales de las transaminasas entre dos y tres veces el límite superior de la normalidad en los pacientes con una frecuencia del 13-20%. Las elevaciones persistentes de las enzimas del hígado y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser signos indicativos de hepatotoxicidad grave. En el caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento.

Es posible que los cambios histológicos, la fibrosis y, con menos frecuencia, la cirrosis hepática, no vengán precedidos de unas pruebas de función hepática anómalas. Hay casos de cirrosis con niveles normales de transaminasas. Por lo tanto, se debe valorar la posibilidad de emplear métodos diagnósticos no invasivos para controlar el estado del hígado, además de las pruebas de función hepática. Se debe valorar la posibilidad de realizar una biopsia hepática en cada caso individual teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, su historia clínica y los riesgos relacionados con la biopsia. Los factores de riesgo de hepatotoxicidad son, entre otros, consumo excesivo previo de alcohol, elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y contacto previo con fármacos hepatotóxicos o sustancias químicas y tratamiento prolongado con metotrexato.

No se deben administrar medicamentos hepatotóxicos adicionales durante el tratamiento con metotrexato, a menos que sea claramente necesario. Se debe evitar el consumo de alcohol. Se debe llevar un control estricto de las enzimas hepáticas en los pacientes que toman otros medicamentos hepatotóxicos de forma concomitante.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Se debe tener un especial cuidado con los pacientes con diabetes mellitus dependientes de insulina, puesto que durante el tratamiento con metotrexato se desarrolló cirrosis hepática en casos aislados sin ninguna elevación de las transaminasas.

Se debe efectuar un seguimiento de la función renal mediante pruebas de la función renal y análisis de orina. Si la creatinina sérica aumenta, se debe reducir la dosis. Cuando los valores de creatinina sérica son superiores a 2 mg/dl, no se debe realizar tratamiento con metotrexato.

Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en caso de insuficiencia renal se puede esperar un aumento de las concentraciones que podría causar reacciones adversas graves.

En los casos de posible insuficiencia renal (p. ej., pacientes de edad avanzada), se requiere un control más estricto. Esto se aplica sobre todo a la administración concomitante de medicamentos que afectan a la eliminación de metotrexato, provocan daños renales (p. ej., fármacos antiinflamatorios no esteroideos) o puedan causar potencialmente trastornos hematopoyéticos. En presencia de factores de riesgo, como insuficiencia renal, incluso al límite, no se recomienda la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato.

Evaluación del aparato respiratorio

Se debe vigilar al paciente por si presenta síntomas de trastornos pulmonares y, en caso necesario, se efectuarán pruebas de la función pulmonar.

Se puede producir neumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado casos mortales. Los síntomas típicos incluyen disnea, tos (sobre todo tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre, por lo que se debe controlar a los pacientes en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de neumonitis y aconsejarles que se pongan en contacto inmediatamente con su médico si desarrollan tos persistente o disnea.

Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar utilizado en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluida una radiografía de tórax) para descartar infección y tumores. Si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

por metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no se debe reanudar el tratamiento con metotrexato.

Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato no siempre fueron completamente reversibles.

Los síntomas pulmonares requieren un diagnóstico rápido y la interrupción del tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato, como neumonitis, que pueden aparecer de forma aguda en cualquier momento del tratamiento, no siempre fueron completamente reversibles y ya se han comunicado con todas las dosis (incluso dosis bajas de 7,5 mg/semana).

Durante el tratamiento con metotrexato, pueden aparecer infecciones oportunistas, como neumonía por *Pneumocystis carinii*, que pueden tener un desenlace mortal. Si un paciente presenta síntomas pulmonares, se debe considerar la posibilidad de que sea neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Se debe prestar especial atención a los pacientes con alteración de la función pulmonar.

Se debe tener especial cuidado en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zóster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a una posible activación.

Insuficiencia renal y pacientes con riesgo de insuficiencia renal

El metotrexato se excreta principalmente por vía renal y se pueden prever mayores concentraciones en presencia de insuficiencia renal, las cuales podrían causar reacciones adversas graves. Si existe la posibilidad de insuficiencia renal (por ejemplo, en pacientes de edad avanzada), se requiere un seguimiento a intervalos más cortos. Esto se aplica particularmente a la administración conjunta de medicamentos que afectan a la excreción de metotrexato, producen daños renales (por ejemplo, AINE) o pueden alterar la hematopoyesis. En presencia de factores de riesgo como trastornos de la función renal, incluida la insuficiencia renal leve, no se recomienda la administración concomitante de AINE. La deshidratación también puede potenciar la toxicidad del metotrexato.

Sistema inmunitario

Debido a su efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede alterar la respuesta a las vacunas e interferir en el resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe administrar de forma concomitante una vacuna de microorganismos vivos atenuados.

Linfomas malignos

En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden aparecer linfomas malignos, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si los linfomas no desaparecen de manera espontánea, se debe iniciar un tratamiento citotóxico.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@Invimacolombia



Invima Colombia

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

Derrames pleurales y ascitis

En pacientes con acumulación patológica de líquidos en las cavidades corporales ("tercer espacio"), como ascitis o derrames pleurales, se prolonga la semivida de eliminación plasmática del metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis se deben drenar antes de iniciar el tratamiento con metotrexato.

Trastornos que producen deshidratación, como emesis, diarrea o estomatitis

Las afecciones que causan deshidratación, como vómitos, diarrea y estomatitis, pueden aumentar la toxicidad del metotrexato debido a niveles elevados del agente. En estos casos, se debe interrumpir el uso de metotrexato hasta que cesen los síntomas.

Es importante identificar a los pacientes con posibles niveles elevados de metotrexato durante las 48 horas posteriores al tratamiento, ya que si no la toxicidad del metotrexato puede que sea irreversible.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento, ya que se podría producir una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal.

Si se observa hematemesis, coloración negra de las heces o sangre en las heces, se debe interrumpir el tratamiento.

Complementos de ácido fólico

Si el metotrexato produce toxicidad aguda, puede que sea necesario tratar a los pacientes con ácido fólico. En pacientes con artritis reumatoide o psoriasis, la administración de ácido fólico o ácido folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato, como síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa oral, pérdida de cabello y aumento de las enzimas hepáticas.

Antes de usar medicamentos que contienen ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B12, puesto que la ingesta de ácido fólico puede enmascarar una deficiencia de vitamina B12 existente, particularmente en adultos mayores de 50 años.

Suplementos con vitaminas

Los suplementos vitamínicos y otros productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden disminuir la eficacia del metotrexato.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores. La LMP puede ser mortal y debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunodeprimidos con aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos.

Fotosensibilidad

Se ha observado fotosensibilidad que se manifiesta por una reacción exagerada a las quemaduras solares en algunas personas que reciben metotrexato. Debe evitarse la exposición a la luz solar intensa o a los rayos UV, salvo por indicación médica. Los pacientes deben utilizar una protección solar adecuada para protegerse de la luz solar intensa.

La dermatitis inducida por radiación y quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (reacciones de recuerdo). La radiación UV y la administración conjunta de metotrexato pueden empeorar las lesiones psoriásicas.

Toxicidad cutánea

Se han descrito reacciones dermatológicas graves, en ocasiones mortales, como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) o síndrome de Stevens-Johnson, tras la administración de dosis únicas o repetidas de metotrexato.

Encefalopatía/leucoencefalopatía

Se ha notificado casos de encefalopatía/leucoencefalopatía en pacientes oncológicos tratados con metotrexato y no se puede descartar esta posibilidad tampoco para los pacientes con indicaciones no oncológicas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento con metotrexato y se debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con metotrexato y al menos 6 meses después. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a las mujeres en edad fértil del riesgo de malformaciones asociadas con metotrexato y se debe excluir, con certeza, la existencia de un embarazo tomando las medidas adecuadas, por ejemplo, una prueba de embarazo. Durante el tratamiento, se debe repetir la prueba de embarazo cuando esté clínicamente indicado (por ejemplo, tras cualquier posible omisión de la anticoncepción). Se debe asesorar a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas sobre prevención y planificación de embarazos.

Anticoncepción masculina

Se desconoce si metotrexato está presente en semen. En estudios con animales se ha visto que metotrexato es genotóxico, de manera que no se puede excluir por completo el riesgo de efectos genotóxicos en los espermatozoides. La evidencia clínica limitada existente no indica un riesgo aumentado de malformaciones o aborto tras la exposición paterna a metotrexato a dosis bajas (menos de 30 mg [15 ml] por semana). A dosis más altas, los datos existentes son insuficientes para estimar los riesgos de malformaciones o aborto tras la exposición paterna.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo en indicaciones no oncológicas. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con metotrexato o hasta seis meses después, se debe ofrecer asesoramiento médico en relación con el riesgo de efectos perjudiciales en el niño asociados con el tratamiento y se deben realizar ecografías para confirmar el normal desarrollo fetal.

En estudios realizados en animales metotrexato ha mostrado toxicidad para la reproducción, en especialmente durante el primer trimestre. El metotrexato ha demostrado un efecto teratógico en humanos; se ha notificado como causa de muerte fetal, abortos y/o anomalías congénitas (por ejemplo, craneofaciales, cardiovasculares, del sistema nervioso central y relacionadas con las extremidades).

El metotrexato es un potente teratígeno humano, con un riesgo aumentado de abortos espontáneos, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

Cuando se utilice metotrexato en indicaciones oncológicas, no debe administrarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre. Se debe sopesar el beneficio del tratamiento frente al posible riesgo para el feto en cada caso concreto. Si el medicamento se utiliza durante la gestación o si la paciente se queda embarazada mientras toma metotrexato, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

El metotrexato se excreta en la leche materna y puede producir toxicidad en niños en período de lactancia, por lo que el tratamiento está contraindicado durante la lactancia. Si el uso de metotrexato fuera necesario durante el período de lactancia, la lactancia se debe suspender antes del tratamiento.

Fertilidad

El metotrexato afecta a la espermatogénesis y la ovogénesis y puede reducir la fertilidad. Se ha notificado que metotrexato produce oligospermia, disfunción menstrual y amenorrea en humanos. Esos efectos parecen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos. En indicaciones oncológicas, todas las mujeres que deseen quedarse embarazadas deben acudir a un centro genético para una consulta, si es posible, ya antes del tratamiento; los hombres deben consultar la posibilidad de conservar el esperma antes de iniciar el tratamiento, ya que el metotrexato puede ser genotóxico a dosis altas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del metotrexato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que durante el tratamiento pueden aparecer trastornos del sistema nervioso central, como cansancio, mareo o somnolencia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En general, la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas dependen de la dosis y de la frecuencia de administración de metotrexato. Sin embargo, puesto que se pueden producir efectos adversos graves incluso a dosis bajas, es imprescindible que el médico vigile estrechamente a los pacientes

La mayoría de las reacciones adversas son reversibles si se detectan de manera precoz. En caso de que se produzcan estas reacciones adversas, se debe reducir la dosis o interrumpir el tratamiento y tomar contramedidas adecuadas. El tratamiento con metotrexato solo se reanudará con precaución después de evaluar detenidamente la necesidad del tratamiento y estando alerta ante la posible reaparición de la toxicidad.

Las reacciones adversas del metotrexato observadas con mayor frecuencia (muy frecuentes) son trastornos gastrointestinales (por ejemplo, estomatitis, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, pérdida del apetito) y anomalías en las pruebas de la función hepática (por ejemplo, aumento de alanina aminotransferasa (ALAT), aspartato aminotransferasa (ASAT), bilirrubina, fosfatasa alcalina). Otras reacciones adversas que se producen con frecuencia (frecuentes) son leucopenia, anemia, trombocitopenia, cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis/neumonitis intersticial asociadas con frecuencia a eosinofilia, úlceras bucales, diarrea, exantema, eritema y prurito.

Tabla de reacciones adversas:

Las frecuencias en la tabla se definen a partir de la convención MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones	Infecciones oportunistas (en ocasiones, mortales)	Herpes zóster	Septicemia Infecciones inducidas por citomegalovirus.	Nocardiosis, histoplasmosis y micosis por <i>Cryptococcus</i> , herpes simple diseminado
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Linfoma ¹			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, agranulocitosis, trastornos hematopoyéticos	Anemia megaloblástica	Mielosupresión (evolución grave), anemia aplásica; trastorno linfoproliferativo ² , eosinofilia, neutropenia, linfadenopatía	Hemorragias
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas, choque anafiláctico, fiebre, escalofríos		Inmunodepresión; vasculitis alérgica (síntoma tóxico grave), hipogammaglobulinemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Diabetes mellitus			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Alteraciones del estado de ánimo	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, cansancio, somnolencia	Convulsiones, vértigo, confusión	Hemiparesia, parestia	Edema cerebral, meningitis aséptica aguda con meningismo (parálisis, vómitos), letargo, disfunción cognitiva leve transitoria, psicosis, afasia, dolor, astenia muscular, parestesia/hipoestesia, cambios en el sentido del gusto (sabor)	Encefalopatía/leucoencefalopatía

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

					metálico), irritación, disartria, sensaciones craneales inusuales, acúfenos	
Trastornos oculares				Alteraciones visuales graves	Retinopatía, conjuntivitis	
Trastornos cardíacos				Pericarditis; derrame pericárdico, taponamiento pericárdico		
Trastornos vasculares				Reacciones tromboembólicas (incluye trombosis arterial y cerebral, tromboflebitis, trombosis venosa profunda en las piernas, trombosis venosa retiniana, embolia pulmonar), hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Alveolitis/neumonía intersticial (puede ser mortal)	Fibrosis pulmonar	Parálisis respiratoria, reacciones de tipo asma bronquial, como tos, disnea y cambios patológicos en las pruebas de la función pulmonar, faringitis	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y otras infecciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, derrame pleural	Hemorragia alveolar pulmonar ³
Trastornos gastrointestinales	Pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y la garganta, estomatitis, dispepsia	Diarrea	Úlceras y hemorragias gastrointestinales	Pancreatitis, enteritis, malabsorción, melena, gingivitis	Megacolon tóxico, hematemesis	
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT [GPT], ASAT [GOT], fosfatasa alcalina y bilirrubina)		Esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, disminución de la albúmina sérica	Hepatitis aguda y hepatotoxicidad	Degeneración hepática aguda, insuficiencia hepática, reactivación de una hepatitis crónica,	Hepatitis e insuficiencia hepática ⁴

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, exantema, prurito	Manifestaciones tóxicas intensas: vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de los nódulos reumatoides, erosiones dolorosas de placas psoriásicas, reacciones de fotosensibilidad, aumento de la pigmentación, caída del cabello, problemas de cicatrización, urticaria	Aumento de los cambios pigmentarios de las uñas, onicólisis, acné, Petequias, hematomas, eritema multiforme, erupciones eritematosas cutáneas, posible empeoramiento de las lesiones psoriásicas con tratamiento UVB concomitante, posible «recuerdo» de dermatitis por radiación y quemaduras solares	Paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia, hidradenitis	Exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Osteoporosis, artralgia, mialgia,	Fractura por sobrecarga		Osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos)
Trastornos renales y urinarios			Nefropatía, inflamación y ulceración de la vejiga (posiblemente con hematuria), disuria	Insuficiencia renal, oliguria, anuria, azoemia	Proteinuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Inflamación y ulceración de la vagina	Oligospermia, alteraciones de la menstruación	Infertilidad, pérdida de la libido, impotencia, secreción vaginal, ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					Fiebre	Edema

¹ puede ser reversible.

² linfoma/trastornos linfoproliferativos; ha habido notificaciones de casos individuales de linfoma y otros trastornos linfoproliferativos que cedieron en muchos casos una vez que se interrumpió el tratamiento con metotrexato.

³ se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas.

⁴ ver comentarios sobre la biopsia de hígado en la sección de precauciones y advertencias.

Población pediátrica

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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 frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son semejantes a los observados en adultos.

Riesgos derivados de la administración intratecal de metotrexato:

- 1) Neurotoxicidad aguda: convulsiones, meningitis química, cefalea intensa, fiebre, rigidez de nuca;**
- 2) Leucoencefalopatía subaguda/crónica: cambios en la sustancia blanca cerebral detectados por RM, asociados a déficit neurocognitivo progresivo;**
- 3) Déficit neurocognitivo: estudios de seguimiento (Oxford Academic, HIT-SKK) muestran deterioro en memoria, atención y velocidad de procesamiento en algunos pacientes, atribuible a MTX intraventricular;**
- 4) Necrosis focal y mielopatía: descritas en casos aislados, especialmente con dosis acumuladas altas;**
- 5) Riesgo aumentado con conservantes: si se usan formulaciones con alcohol bencílico u otros excipientes, la neurotoxicidad puede ser grave. Por eso se requiere preparación farmacéutica especial, libre de conservantes;**
- 6) Interacciones con radioterapia o dosis altas de MTX IV: la combinación puede potenciar neurotoxicidad y riesgo de leucoencefalopatía.**

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 solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis

Síntomas de sobredosis

Los efectos tóxicos adversos del metotrexato afectan principalmente a los sistemas hematopoyético y gastrointestinal. Los síntomas incluyen leucocitopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, neutropenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, úlceras gastrointestinales y hemorragia gastrointestinal. Algunos pacientes no mostraron signos de sobredosis.

Se han notificado muertes por sepsis, choque séptico, fallo renal y anemia aplásica.

Tratamiento en caso de sobredosis

El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar los efectos tóxicos adversos del metotrexato.

En caso de sobredosis accidental, se debe administrar una dosis de folinato cálcico igual o superior a la dosis recibida de metotrexato por vía intravenosa o intramuscular en el plazo de 1 hora, y continuar la administración hasta que los niveles séricos de metotrexato se encuentren por debajo de 10⁻⁷ mol/l.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

En caso de sobredosis masiva, se puede requerir hidratación y alcalinización de la orina para prevenir la precipitación del metotrexato y/o sus metabolitos en los túbulos renales. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal han demostrado que mejoren la eliminación del metotrexato. Se ha notificado un aclaramiento eficaz del metotrexato con hemodiálisis aguda intermitente mediante un dializador de alto flujo.

En pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica o psoriasis vulgar, la administración de ácido fólico o folínico puede reducir la toxicidad del metotrexato (síntomas gastrointestinales, inflamación de la mucosa bucal, pérdida del cabello y aumento de las enzimas hepáticas). Antes de utilizar productos con ácido fólico, se recomienda controlar los niveles de vitamina B12, ya que el ácido fólico puede enmascarar un déficit existente de vitamina B12, sobre todo en los adultos mayores de 50 años.

Interacciones:

Se debe tener en cuenta el riesgo de interacción entre los AINE y metotrexato en pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato, especialmente si presentan insuficiencia renal. Si se precisa un tratamiento combinado, se debe vigilar el hemograma y la función renal. Se recomienda precaución si se administran AINE y metotrexato en un plazo de 24 horas, ya que en este caso pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato y como resultado aumentar su toxicidad. Estudios realizados en animales se demostró que, la administración de AINE, incluido el ácido salicílico, reducía la secreción de metotrexato tubular y, por consiguiente, potenciaba sus efectos tóxicos. Sin embargo, en los estudios clínicos en los que se administraron AINE y ácido salicílico como medicamentos concomitantes a pacientes con artritis reumatoide, no se observó un aumento de las reacciones adversas. El tratamiento de la artritis reumatoide con estos medicamentos puede continuar durante el tratamiento con dosis bajas de metotrexato, pero solo bajo una estricta supervisión médica.

El consumo regular de alcohol y la administración de medicamentos hepatotóxicos adicionales aumentan la probabilidad de los efectos hepatotóxicos de metotrexato.

Los pacientes que tomen medicamentos potencialmente hepatotóxicos y hematotóxicos durante el tratamiento con metotrexato (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalacina y retinoides) deberán ser controlados estrechamente por si aumenta la hepatotoxicidad. Se debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con 25 mg/ml de metotrexato.

La administración de medicamentos hematotóxicos adicionales aumenta la probabilidad de reacciones adversas hematotóxicas graves al metotrexato. La administración concomitante de metamizol y metotrexato puede aumentar el efecto hematotóxico del metotrexato, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse la administración conjunta.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Tenga en cuenta las interacciones farmacocinéticas entre el metotrexato, los fármacos anticonvulsivantes (reducción de los niveles sanguíneos de metotrexato) y el 5-fluorouracilo ($t_{1/2}$ incrementada del 5-fluorouracilo).

Los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína, los barbitúricos, los tranquilizantes, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico desplazan al metotrexato de su unión a la albúmina sérica y, por tanto, aumenta su biodisponibilidad (aumento indirecto de la dosis).

El probenecid y los ácidos orgánicos débiles también pueden reducir la secreción tubular de metotrexato y, por tanto, causar también elevaciones indirectas de la dosis.

En casos individuales, los antibióticos, como las penicilinas, los glucopéptidos, las sulfonamidas, el ciprofloxacino y la cefalotina pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexato y, por tanto, aumentar las concentraciones séricas de metotrexato y la toxicidad hematológica y gastrointestinal simultáneamente.

Los antibióticos orales, como las tetraciclinas, el cloranfenicol y los antibióticos de amplio espectro no absorbibles pueden reducir la absorción intestinal de metotrexato o interferir en la circulación enterohepática debido a la inhibición de la flora intestinal o la supresión del metabolismo bacteriano.

En caso de (pre)tratamiento con sustancias que puedan producir efectos adversos sobre la médula ósea (p. ej., sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y pirimetamina), se debe considerar la posibilidad de trastornos hematopoyéticos significativos.

La administración concomitante de medicamentos que provocan déficit de folato (p. ej., sulfonamidas y trimetoprim-sulfametoxazol) puede aumentar la toxicidad del metotrexato. Por tanto, también se debe prestar especial atención en caso de déficit de ácido fólico.

Por otro lado, la administración concomitante de fármacos que contengan ácido fólico o de preparados vitamínicos que contengan ácido fólico o derivados puede alterar la eficacia del metotrexato.

En general, no se prevé un aumento de la toxicidad del metotrexato cuando Metotrexato 25 mg/ml se administra de forma concomitante con otros agentes antirreumáticos (p. ej., compuestos de oro, penicilamina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, azatioprina y ciclosporina).

Aunque la combinación de metotrexato y sulfasalazina puede mejorar la eficacia del metotrexato gracias a la inhibición de la síntesis del ácido fólico relacionada con la

sulfasalazina y, por tanto, puede aumentar el riesgo de efectos adversos, estos solo se han observado en algunos pacientes aislados en varios ensayos.

La administración simultánea de inhibidores de la bomba de protones, como omeprazol o pantoprazol, puede causar interacciones: la administración concomitante de metotrexato y omeprazol ha provocado un retraso en la eliminación renal del metotrexato. Al combinarse con pantoprazol, se ha informado de un caso en el que se inhibió la eliminación renal del metabolito 7-hidroximetotrexato, con mialgias y escalofríos.

El metotrexato puede reducir el aclaramiento de teofilina. Por consiguiente, se deben controlar los niveles sanguíneos de teofilina durante la administración concomitante de metotrexato.

Se debe evitar el consumo excesivo de bebidas con cafeína o teofilina (café, refrescos con cafeína, té negro) durante el tratamiento con metotrexato, ya que la eficacia del metotrexato puede verse reducida por la posible interacción entre el metotrexato y las metilxantinas en los receptores de adenosina.

El uso combinado de metotrexato y leflunomida puede aumentar el riesgo de pancitopenia. Metotrexato aumenta los niveles plasmáticos de mercaptopurinas. Por tanto, la combinación de estos fármacos puede requerir un ajuste de la dosis.

La combinación de metotrexato con agentes moduladores del sistema inmunológico se debe usar con precaución, sobre todo en el caso de cirugía ortopédica, ya que la propensión a infecciones es elevada.

El uso de óxido nítrico potencia el efecto del metotrexato sobre el metabolismo del folato, lo que aumenta la toxicidad en forma de mielosupresión imprevisible grave y estomatitis. Aunque este efecto puede reducirse con la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nítrico y metotrexato.

La colestiramina puede aumentar la eliminación no renal de metotrexato mediante la interrupción de la circulación enterohepática.

Se debe tener en cuenta el retraso del aclaramiento de metotrexato cuando se combine con otros agentes citostáticos.

La radioterapia durante el uso de metotrexato puede aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos o de los huesos.

Teniendo en cuenta su posible efecto sobre el sistema inmunológico, el metotrexato puede alterar los resultados de la vacunación y de las pruebas (procedimientos inmunológicos para registrar las reacciones inmunitarias). Durante el tratamiento con

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

metotrexato, no se deben administrar de forma concurrente vacunas con microorganismos vivos.

Condición de venta: venta con fórmula médica.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.5 RITUXIMAB

Radicado : 20261047203 (2026240000411461)

Fecha : 13-02-2026

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Linfoma no Hodgkin (LNH): • En monoterapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro (de bajo grado o folicular), en recaída o resistencia a la quimioterapia. • En combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. • Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B (folicular en estadio III-IV), en combinación con quimioterapia a base de CVP. • Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Leucemia linfocítica crónica (LLC): • Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. • En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria. Artritis reumatoidea: • El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada. • El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado que rituximab reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato. • Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con anticuerpos vasculitis anticitoplasma (ANCA) gravemente activa. asociada de a neutrófilo • Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. • En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. • Tratamiento de primera

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. • Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261047203 (2026240000411461) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo RITUXIMAB, forma farmacéutica: solución concentrada para infusión y solución inyectable (10 mg/mL a 120 mg/ mL). En las indicaciones: *“Población pediátrica con linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL) Solo o en combinación con quimioterapia en: • En recaída, o enfermedad multifocal • En enfermedad avanzada, • En estrategias de desescalamiento terapéutico. • Pacientes con variantes histológicas de peor respuesta. • Como parte de estrategias dirigidas orientadas a reducir toxicidad acumulada”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261047203 (2026240000411461) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para Rituximab solución concentrada para infusión y solución inyectable (10 mg/mL a 120 mg/ mL) en la indicación *“Población pediátrica con linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL) Solo o en combinación con quimioterapia en : • En recaída, o enfermedad multifocal • En enfermedad avanzada, • En estrategias de desescalamiento terapéutico. • Pacientes con variantes histológicas de peor respuesta. • Como parte de estrategias dirigidas orientadas a reducir toxicidad acumulada”*.

Rituximab tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Linfoma no Hodgkin (LNH): • En monoterapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro (de bajo grado o folicular), en recaída o resistencia a la quimioterapia. • En combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. • Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B (folicular en estadio III-IV), en combinación con quimioterapia a base de CVP. • Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. **Leucemia linfocítica crónica (LLC):** • Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia. • En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria. **Artritis reumatoidea:** • El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co


@InvimaColombia Invima Colombia

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

metotrexato, haya sido inadecuada. • El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado que rituximab reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato. • Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con anticuerpos vasculitis anticitoplasma (ANCA) gravemente activa, asociada de a neutrófilo • Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. • En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas con células B grandes. • Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP. • Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Como soporte allega evidencia disponible sobre el uso de rituximab en el linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL) en población pediátrica proviene principalmente de estudios retrospectivos multicéntricos, series de casos clínicos y reportes de casos, debido a la baja frecuencia de esta entidad. En general, los estudios disponibles evalúan el uso de rituximab en combinación con quimioterapia o como terapia de rescate en recaída.

Uno de los estudios más relevantes corresponde al análisis multicéntrico retrospectivo realizado por Shankar et al., que incluyó 41 pacientes pediátricos y adolescentes (≤ 18 años) con NLPHL avanzado tratados en centros del Reino Unido y Francia entre 1998 y 2015. En esta cohorte, todos los pacientes alcanzaron remisión completa tras el tratamiento inicial (41/41; 100%). Durante el seguimiento, 8 pacientes presentaron recaída, con un tiempo mediano hasta progresión de 21 meses (rango 5,9–73,8 meses). La supervivencia global fue del 98%, con 40 de los 41 pacientes vivos al final del seguimiento. En el análisis por tipo de tratamiento, 12 pacientes recibieron rituximab en combinación con quimioterapia, concluyendo la tasa de recaída en el grupo tratado solo con quimioterapia en nuestra cohorte, en comparación con el grupo tratado con rituximab más quimioterapia, fue casi el doble (15%; 3/20 vs. 8,3%; 1/12). Estos resultados, son limitados, no aleatorizados y retrospectivos, pero sugieren que la incorporación de rituximab en combinación con quimioterapia puede constituir una estrategia terapéutica razonable en pacientes pediátricos con NLPHL avanzado.

La evidencia adicional procede de estudios observacionales y reportes clínicos que han evaluado esquemas que incorporan rituximab, como R-CVP, R-CHOP y R-ABVD, en pacientes con NLPHL pediátrico. En estos estudios se han reportado altas tasas de respuesta completa y control prolongado de la enfermedad, con perfiles de toxicidad comparables a los observados con los esquemas de quimioterapia convencionales.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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 conjunto, la evidencia disponible sugiere que el uso de rituximab en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con NLPHL se asocia con altas tasas de remisión completa y baja tasa de recaída, sin incremento significativo de toxicidad grave. No obstante, debe considerarse que la mayor parte de los datos procede de estudios retrospectivos y series de casos clínicos, debido a la baja incidencia de esta enfermedad en población pediátrica y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados en este contexto

Adicionalmente a los estudios clínicos identificados, se revisaron guías de práctica clínica internacionales relevantes para el manejo del linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL), entre ellas las guías PDQ® del *National Cancer Institute* (NCI), *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology* para linfoma de Hodgkin pediátrico, guía para la investigación y manejo del linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico publicada en *British Journal of Haematology* (McKay et al., 2016), *ESMO Clinical Practice Guidelines*. En general, estas guías coinciden en que el NLPHL es una enfermedad poco frecuente en población pediátrica, con elevada supervivencia global y evidencia terapéutica limitada, proveniente principalmente de estudios retrospectivos y series clínicas. En enfermedad localizada pueden considerarse estrategias de tratamiento conservadoras; mientras que en enfermedad avanzada o recaída se emplean esquemas de quimioterapia sistémica, pudiéndose considerar la incorporación de anticuerpos anti-CD20 como rituximab en combinación con quimioterapia en determinados escenarios clínicos.

Revisada la evidencia aportada y la disponible para la indicación propuesta, se concluye el uso de rituximab en esta indicación debe considerarse como una opción terapéutica basada en evidencia limitada, particularmente en escenarios de enfermedad avanzada, recaída, y no como estándar terapéutico definitivo. Dado que la escasa evidencia encontrada en el uso en monoterapia no sugiere un beneficio, la Sala considera que este debe realizarse sólo en el marco de estudios clínicos.

Asimismo, la Sala encuentra que rituximab ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de niños con NLPHL, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral de rituximab en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del rituximab, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a rituximab solución inyectable (1400 mg/vial, 1600 mg / 13.4 mL) y concentrado para solución para perfusión (10 mg/ml) en la indicación “*Tratamiento de linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL) en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida + vincristina + prednisona- CVP; ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona-CHOP; o doxorubicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina-ABVD) en población pediátrica*”.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

Indicaciones:

Tratamiento de linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocítico (NLPHL) en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida + vincristina + prednisona- CVP; ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona-CHOP; o doxorubicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina-ABVD) en población pediátrica.

Dosificación:

En combinación con quimioterapia: rituximab 375 mg/m² por vía intravenosa el día 1 de cada ciclo de quimioterapia. La duración del tratamiento y el número de ciclos deberán definirse de acuerdo con el esquema de inmunquimioterapia utilizado, el estadio de la enfermedad y la respuesta clínica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes

Infecciones graves y activas. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas para el uso en artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis, poliangéitis microscópica y pénfigo vulgar únicamente.

Precauciones Y Advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos muy raros de muerte por LMP tras el uso de Rituximab para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes [incluido Lupus Eritematosos Sistémico (LES) y vasculitis] y durante el uso poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC (cuando la mayoría de pacientes ha recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas). Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP. Se debe considerar si esta clínicamente indicada la consulta con un Neurólogo.

Si existe alguna duda, además de la evaluación, deberá considerarse un estudio de imagen de resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para detectar ADN del virus JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (p.ej. síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuida, acerca de su tratamiento, ya que ellos puedan detectar síntomas de los que el paciente no es consciente.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente. En pacientes inmunodeprimidos con LMP, se ha observado la estabilización o mejora del desenlace clínico tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la suspensión del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Trastornos cardíacos

En pacientes tratados con Rituximab han ocurrido casos de angina de pecho, arritmias cardíacas, así como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o quimioterapia cardiotoxica deben ser estrechamente vigilados (ver reacciones relacionadas con la perfusión, más adelante).

Infecciones

Basado en el mecanismo de acción de Rituximab y en el conocimiento de que las células B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune, los pacientes tratados con Rituximab pueden tener un mayor riesgo de infección. Se han producido infecciones graves, incluyendo casos mortales, durante el tratamiento con Rituximab. No debe administrarse Rituximab a pacientes con una infección activa grave (es decir tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas,) ni a aquéllos con inmunodeficiencia grave (p. ej., a los que tengan niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Los médicos deben tener especial precaución cuando consideren el uso de Rituximab en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones, p.ej.hipogammaglobulinemia. Se recomienda que los niveles de inmunoglobulina se determinen antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

Se evaluará de inmediato y se tratará convenientemente a todo paciente que manifieste signos y síntomas de infección después del tratamiento con Rituximab. Antes de administrar los ciclos siguientes del tratamiento con Rituximab, en estos pacientes debe ser re-evaluado el riesgo potencial de infecciones.

Se han notificado casos de meningoencefalitis enteroviral incluyendo casos mortales después del uso de rituximab.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Infecciones Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos los que tuvieron un desenlace mortal, en pacientes tratados con Rituximab. La mayoría de estos pacientes habían estado expuestos también a quimioterapia citotóxica. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída o refractarios, sugiere que el tratamiento con Rituximab puede empeorar el resultado de una infección primaria por hepatitis B.

En todos los pacientes se debe llevar a cabo la detección del virus de la Hepatitis B (VHB) antes de comenzar el tratamiento con Rituximab. Al menos debe incluir HBsAg y HBcAc. Esto puede ser complementado con otros marcadores apropiados de acuerdo a las guías locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. En pacientes con serología positiva de hepatitis B (bien HBsAg o HBcAc), se debe consultar con un especialista en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento y deben ser monitorizados y tratados siguiendo los estándares médicos locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Pruebas serológicas falso-negativas para infecciones

Debido al riesgo de falsos negativos en las pruebas serológicas para infecciones, se deben considerar herramientas diagnósticas alternativas en el caso de pacientes que presenten síntomas indicativos de enfermedad infecciosa rara, p. ej. Fiebre del Nilo occidental o neuroborreliosis.

Reacciones de la piel

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal. En caso de que aparezcan tales reacciones con una sospecha de relación con Rituximab, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Linfoma no-Hodgkin y leucemia linfática crónica

Reacciones relacionadas con la perfusión

Rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones descritas a continuación incluye el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome lisis tumoral y reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones relacionadas con la perfusión graves, con resultado de muerte, durante el uso post-comercialización de la formulación de Rituximab intravenoso, con un inicio entre los 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera perfusión de Rituximab intravenoso. Se caracterizaron por acontecimientos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral además de fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte. El fallo respiratorio agudo puede estar acompañado de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica. El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con historial de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento.

En aquellos pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas grave se debe interrumpir la perfusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores.

Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como los pacientes con LLC, que pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas especialmente grave, se deben tratar, extremando las precauciones. Estos pacientes se deben monitorizar muy estrechamente durante la primera perfusión. En estos pacientes se debe considerar reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días durante el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún $> 25 \times 10^9/L$.

En el 77 % de los pacientes tratados con Rituximab se han observado todo tipo de reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes).

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la perfusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico, y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves, ver síndrome de liberación de citoquinas.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la perfusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del síndrome de liberación de citoquinas (anteriormente descrito). Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Dado que se puede producir hipotensión durante la administración de Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Toxicidad hematológica

Aunque Rituximab en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/l$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total de forma regular, incluyendo recuentos de neutrófilos y de plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Inmunizaciones

En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta puede ser menores. En un estudio no aleatorizado de pacientes adultos con LNH de bajo grado con recidivas, que recibieron Rituximab en

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co

   
@invimacolombia Invima Colombia

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

monoterapia cuando se comparó con el grupo control no tratado sano, el porcentaje de respuesta a la vacunación fue menor con el antígeno de recuerdo del Tétanos (16 % vs 81 %), y con neoantígeno Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) (4 % vs 76 % cuando se determinó un incremento > de 2 en el título de anticuerpo). En pacientes con LLC se esperan resultados similares ya que ambas enfermedades tienen muchas similitudes, aunque no se han estudiado en ensayos clínicos.

Esto implicó que los títulos de anticuerpos medios antes del tratamiento frente antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, gripe A, paperas, rubéola, y varicela), se mantuvieron hasta al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Población pediátrica

Se dispone solo de datos limitados para pacientes menores de 3 años.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangéitis (GPA), poliangéitis microscópica (PAM) y pénfigo vulgar

Población con artritis reumatoide Metotrexato (MTX) naïve

El uso de Rituximab no está recomendado en pacientes que no han sido tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo favorable.

Reacciones relacionadas con la perfusión

El uso de Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) que pueden estar mediadas por la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos.

Se han notificado durante la comercialización de Rituximab RRP graves con resultado de muerte en pacientes con artritis reumatoide. La mayoría de los eventos relacionados con la perfusión notificados en los ensayos clínicos fueron de leves a moderados en cuanto a gravedad, en artritis reumatoide. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, enrojecimiento, erupciones, urticaria, hipertensión y fiebre. En general, el porcentaje de pacientes que experimenta alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de RRP disminuye con las sucesivas perfusiones. Las reacciones notificadas revirtieron, por lo general, tras disminuir la velocidad de perfusión de Rituximab o suspender la perfusión y administrar un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, una solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Los pacientes con afecciones cardíacas pre-existentes o que han tenido una reacción cardiopulmonar adversa previa se deben vigilar estrechamente. Dependiendo de la gravedad de la RRP y de las intervenciones necesarias se suspenderá el tratamiento con Rituximab de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, la perfusión

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

se pudo reanudar al 50 % de la velocidad anterior (p. ej., de 100 mg/h a 50 mg/h), una vez resueltos completamente todos los síntomas.

Deben estar disponibles para su uso inmediato medicamentos para tratar las reacciones de hipersensibilidad, como la adrenalina, los antihistamínicos y los glucocorticoides por si ocurre una reacción alérgica durante la administración de Rituximab.

No existen datos sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (clase III de la NYHA) o enfermedad cardiovascular grave no controlada. En pacientes con isquemia miocárdica preexistente se ha notificado con Rituximab su exacerbación sintomática, resultando en angina de pecho, así como fibrilación auricular y flutter. Por lo tanto, si el paciente refiere antecedentes de cardiopatía, y en los que han experimentado previamente reacciones adversas cardiopulmonares, se sopesará el riesgo de complicaciones cardiovasculares derivadas de las reacciones a la perfusión antes de administrar Rituximab y se monitorizará rigurosamente a los pacientes durante el tratamiento. Dado que se puede producir hipotensión durante la perfusión de Rituximab, se evaluará la necesidad de interrumpir temporalmente cualquier medicación antihipertensiva 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

Las RRP en pacientes con GPA, PAM y pénfigo vulgar fueron consistentes con las observadas en ensayos clínicos y tras la comercialización en pacientes con artritis reumatoide.

Neutropenia tardía

Se deben medir los neutrófilos en sangre antes de cada ciclo con Rituximab y regularmente hasta 6 meses tras la finalización del tratamiento, y si hay signos o síntomas de infección.

Inmunizaciones

Los médicos deben examinar el estado de vacunación de los pacientes y los pacientes, si es posible, deben estar al día con todas las inmunizaciones de acuerdo a las guías actuales de vacunación antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. La vacunación debe haberse completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor. En un estudio aleatorizado de pacientes con artritis reumatoide, que se trataron con Rituximab y metotrexato frente a metotrexato solo, los porcentajes de respuesta fueron comparables con el antígeno de recuerdo del tétanos (39 % vs 42 %), se redujeron en la vacuna antineumocócica polisacárida (43 % vs 82 % hasta al menos dos serotipos de anticuerpos neumocócicos) y en el neoantígeno KLH (47 % vs 93 %) cuando se dieron seis meses después del tratamiento con Rituximab. Si se requiriese vacunación con virus inactivados durante el tratamiento con Rituximab, esta vacunación debe haberse completado como mínimo cuatro semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de tratamiento con Rituximab.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab en artritis reumatoide durante un año, los porcentajes de pacientes con títulos de anticuerpos positivos frente *S. pneumoniae*, gripe, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a los porcentajes en el estado basal.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) en artritis reumatoide

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de artritis reumatoide.

Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMEs (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben de ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMEs después del tratamiento con Rituximab.

Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, los datos disponibles no sugieren un aumento del riesgo de neoplasias malignas para rituximab utilizado en indicaciones autoinmunes más allá del riesgo de neoplasia maligna ya asociado con la enfermedad autoinmune subyacente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Debido al largo tiempo de permanencia de rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab.

Embarazo

Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria.

No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas, sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en los estudios realizados en animales. Por estos motivos Rituximab/ no debe administrarse a una mujer embarazada a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Lactancia

Los limitados datos sobre la excreción de rituximab en la leche materna sugieren niveles muy bajos de concentración de rituximab en leche materna (dosis infantil relativa inferior al 0,4 %). Los pocos casos de seguimiento en lactantes describen un crecimiento y un desarrollo normal hasta 2 años. Sin embargo, como estos datos son limitados y los resultados a largo plazo en lactantes siguen siendo desconocidos, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con rituximab ni idealmente durante los 6 meses posteriores al tratamiento con rituximab.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no muestran efectos perjudiciales de rituximab en los órganos reproductores.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha sugieren que la influencia de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sería nula o insignificante

Interacciones:

En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab.

La coadministración con metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos anti-murinos (HAMA/) o anticuerpos anti-fármacos (ADA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

En pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien pacientes año, comparado con 4,97 por cien pacientes año tras el tratamiento con el FAME biológico

Reacciones Adversas:

Frecuentes

Cardiovasculares:

Edema periférico (granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 16%)

Dermatológicos:

Prurito (5% a 14%)

Gastrointestinales:

Diarrea (granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 17%)

Náuseas (linfoma no Hodgkin, 23%; artritis reumatoide, 8%; granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 18%)

Hematológicos:

Anemia, todos los grados (linfoma no Hodgkin, 8% a 35%; granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 16%)

Linfocitopenia, todos los grados (linfoma no Hodgkin, 48%)

Neutropenia, todos los grados (linfoma no Hodgkin, 8% a 14%; leucemia linfocítica crónica, $\geq 25\%$)

Musculoesqueléticos:

Espasmos musculares (granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 17%)

Neurológicos:

Astenia (linfoma no Hodgkin, 26%)

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

Cefalea (5% a 17%)

Renales:

Infección del tracto urinario (pénfigo vulgar, 8%; artritis reumatoide, >10%)

Respiratorios:

Nasofaringitis (artritis reumatoide, >10%)

Infección del tracto respiratorio (artritis reumatoide, >10%)

Infección del tracto respiratorio superior (artritis reumatoide, 7% a >10%)

Otros:

Fiebre (pénfigo vulgar, 5%; linfoma no Hodgkin, 53%; linfoma difuso de células B grandes, 56%; artritis reumatoide, 5%)

Escalofríos (linfoma no Hodgkin, 33%; linfoma difuso de células B grandes, 13%)

Graves

Cardiovasculares:

Complicaciones cardíacas (linfoma difuso de células B grandes, 29%; artritis reumatoide, 1,7%)

Choque cardiogénico

Hipotensión (linfoma no Hodgkin, 10%)

Infarto de miocardio

Arritmia supraventricular (linfoma difuso de células B grandes, 4,5%)

Fibrilación ventricular

Dermatológicos:

Liquen simple crónico

Pénfigo paraneoplásico

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólisis epidérmica tóxica

Endocrino-metabólicos:

Hipofosfatemia (artritis reumatoide, 12% a 21%)

Gastrointestinales:

Perforación gastrointestinal

Hematológicos:

Anemia grado 3 o 4 (linfoma no Hodgkin, 3%)

Neutropenia febril grado 3 o 4 (leucemia linfocítica crónica, 9% a 15%)

Leucopenia grado 3 o 4 (linfoma no Hodgkin, 4%; leucemia linfocítica crónica, 23%)

Linfocitopenia grado 3 o 4 (linfoma no Hodgkin, 40%)

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Neutropenia grado 3 o 4 (linfoma no Hodgkin, 4% a 6%; leucemia linfocítica crónica, 30% a 49%)

Pancitopenia grado 3 o 4 (leucemia linfocítica crónica, 3%)

Trombocitopenia grado 3 o 4 (linfoma no Hodgkin, 2%; linfoma difuso de células B grandes, 9%; leucemia linfocítica crónica, 11%)

Hepáticos:

Elevación de ALT/SGPT (granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 13%)

Reactivación de hepatitis B

Neurológicos:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Renales:

Nefrotoxicidad

Respiratorios:

Broncoespasmo (linfoma no Hodgkin, 8%)

Lesión pulmonar

Neumonía por *Pneumocystis*

Toxicidad pulmonar (linfoma no Hodgkin, 18%)

Otros:

Angioedema (linfoma no Hodgkin, 11%)

Enfermedades infecciosas (adultos: pénfigo vulgar, 37%; linfoma no Hodgkin, 19% a 37%; artritis reumatoide, 39%; granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 53% a 62%; pediátricos, 28%)

Reacciones relacionadas con la infusión (adultos: linfoma no Hodgkin, $\geq 25\%$; leucemia linfocítica crónica, 59%; artritis reumatoide, 9% a 27%; granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica, 1% a 12%; pénfigo vulgar, 22% a 58%; pediátricos, 8% a 32%)
Síndrome de lisis tumoral.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.6 FLUDARABINA

Radicado : 20261047243 / 20261054874 (2026240000411481)

Fecha : 13-02-2026

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica tratamiento del linfoma no hodgking de bajo grado (LG-NHL). - Tratamiento del linfoma no hodgking de bajo grado (LG-NHL) -Condicionamiento para aplasia medular, en combinación con fludarabina y timoglobulina. -Condicionamiento busulfan-fludarabina para leucemia mieloide aguda, linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B en pacientes con reservas suficientes de médula ósea: el tratamiento de primera línea con fludarabina solo deberá iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada, estadios III/IV DE RAI (estadio C de BINET), o estadios I/II DE RAI (estadios A/B DE BINET) en los que el paciente tiene síntomas relacionados con la enfermedad o indicios de enfermedad progresiva.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261047243 / 20261054874 (2026240000411481) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo FLUDARABINA, forma farmacéutica: solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (50 mg/vial). En las indicaciones: *“uso de fludarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (principalmente citarabina ± antracíclicos y G-CSF), como parte de esquemas de reinducción o rescate intensivo en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída o refractariedad, incluyendo falla a la inducción inicial, recaída temprana o enfermedad refractaria”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261047243 / 20261054874 (2026240000411481) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para Fludarabina solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (50 mg/vial) en la indicación *“uso de fludarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (principalmente citarabina ± antracíclicos y G-CSF), como parte de esquemas de reinducción o rescate intensivo en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída o refractariedad, incluyendo falla a la inducción inicial, recaída temprana o enfermedad refractaria”*.

Fludarabina tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Leucemia linfocítica crónica tratamiento del linfoma no hodgking de bajo grado (LG-NHL). -Tratamiento del linfoma no hodgking de bajo grado (LG-NHL) - Condicionamiento para aplasia medular, en combinación con fludarabina y timoglobulina. -Condicionamiento busulfan-fludarabina para leucemia mieloide aguda, linfocítica aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células b en pacientes con reservas suficientes de médula ósea: el tratamiento de primera línea con fludarabina solo deberá iniciarse en pacientes con enfermedad avanzada, estadios III/IV DE RAI (estadio c de BINET), o estadios I/II DE RAI (estadios A/B DE BINET) en los que el paciente tiene síntomas relacionados con la enfermedad o indicios de enfermedad progresiva.

Como soportes, el interesado allega información proveniente de 10 estudios clínicos que demuestran el uso de esquemas intensivos basados en fludarabina en combinación con otros agentes citotóxicos, como quimioterapia de reinducción en pacientes pediátricos con LLA y LMA en recaída o refractariedad, permitiendo la transición hacia trasplante alogénico hematopoyético, para consolidar la remisión profunda y lograr un aumento en la probabilidad de supervivencia a largo plazo.

Citando que, en el estudio fase I/II de Dinndorf et al., la combinación de fludarabina y citarabina con idarubicina mostró actividad sustancial en pacientes con LLA y LMA en recaída, con remisiones completas observadas en la cohorte tratada con dosis óptima de idarubicina, junto con un perfil de seguridad manejable dentro del contexto de rescate intensivo. Resultados comparables se documentan en la experiencia de Leahey et al., donde fludarabina administrada en infusión continua, seguida de citarabina e idarubicina, logró inducir remisiones completas en pacientes pediátricos con LMA recurrente, evidenciando actividad incluso en casos previamente expuestos a antraciclinas.

Los esquemas basados en fludarabina y citarabina potenciados con G-CSF (FLAG) han mostrado eficacia reproducible en diferentes series. McCarthy et al. (1999) referenciaron remisiones completas en aproximadamente dos tercios de los pacientes con leucemia aguda refractaria tratados con FLAG, resaltando su utilidad en enfermedad de muy alto riesgo. Fleischhack et al., tanto en su estudio piloto como en su ensayo fase II, reportaron tasas de remisión del 60–70% en LMA pediátrica de pronóstico adverso con IDA-FLAG, permitiendo a un número significativo de pacientes avanzar hacia trasplante hematopoyético.

Por su parte, Nakayama y cols. demostraron actividad del esquema FLAG-IDA incluso en escenarios de recaída temprana de LMA pediátrica, con obtención de remisiones completas en una población altamente pretratada, aunque con mortalidad temprana atribuible al riesgo inherente del procedimiento y a la severidad de la enfermedad. De forma similar, Tavit et al. (2021) y Yilmaz Bengoa et al. (2017) mostraron que, FLAG o FLAG-IDA permiten alcanzar remisión completa en una proporción relevante de

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

pacientes con LLA y LMA refractaria o recaída, con tasas de remisión completa aproximadas del 40–60% y posibilidad de proceder a trasplante en aquellos que logran recuperación hematológica adecuada.

En la cohorte de mayor tamaño, Mustafa et al. reportaron tasas de remisión de cerca del 70% con FLAG/FLAG-IDA en 50 pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o refractariedad, con casi la mitad de los niños alcanzando condiciones para trasplante y con supervivencia a largo plazo favorable entre quienes lograron segunda remisión completa (CR2) y fueron trasplantados. Estos resultados sugieren que la capacidad de los esquemas que incluyen fludarabina para generar respuestas profundas constituye un determinante crítico de supervivencia en este grupo de pacientes de muy alto riesgo.

Así mismo, referencia guías de manejo clínico nacionales e internacionales que resaltan la necesidad de utilizar quimioterapias intensivas en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante/refractaria, como los esquemas basados en fludarabina en combinación con otros agentes citotóxicos (como, FLAG/IDA-FLAG).

Analizada la información allegada y a la luz del estado del arte, la sala justifica la inclusión de fludarabina para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) recidivante/refractaria.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que fludarabina ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de pacientes pediátricos con (LLA) y (LMA) , fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral de fludarabina en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del fludarabina, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a fludarabina solución concentrada para infusión, polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (50 mg/vial) en la indicación “*Uso de fludarabina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (principalmente citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con o sin antraciclinas), como parte de esquemas de reinducción o rescate intensivo en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA) en recaída o refractariedad, incluyendo falla a la inducción inicial, recaída temprana o enfermedad refractaria*”.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Uso de fludarabina en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (principalmente citarabina, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con o sin antraciclinas), como parte de esquemas de reinducción o rescate intensivo en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda

(LMA) en recaída o refractariedad, incluyendo falla a la inducción inicial, recaída temprana o enfermedad refractaria.

Dosificación y grupo etario:

Pacientes pediátricos de 0 A 18 años.

Dosis:

30 mg/m²/día seguida de infusión continua durante 5 días consecutivos, como parte de esquemas combinados de rescate (FLAG, FLAG-IDA o esquemas equivalentes), en ciclos repetidos según respuesta clínica, recuperación hematológica y criterio del equipo tratante.

Vía de administración: intravenosa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los sus componentes.

Pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Embarazo y lactancia.

Anemia hemolítica descompensada.

Precauciones y advertencias:

El producto debe ser administrado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia de un profesional calificado experimentado en el uso de la terapia antineoplásica.

Mielosupresión

En pacientes tratados con fludarabina se ha informado una severa supresión de médula ósea, anemia notable, trombocitopenia y neutropenia. En un estudio en fase 1 en pacientes con tumores sólidos, el tiempo promedio para los recuentos más bajos fue a los 13 días (rango, 2-32) para las plaquetas. la mayoría de los pacientes tuvo una descompensación hematológica en la línea de base como resultado de la enfermedad o de la terapia mielosupresora previa.

Puede haber mielosupresión acumulativa. Aunque la mielosupresión inducida por la quimioterapia usualmente es reversible, la administración de fludarabina fosfato requiere un cuidadoso monitoreo hematológico.

El fosfato de fludarabina es un potente agente antineoplásico con efectos secundarios tóxicos potencialmente significativos. Los pacientes sometidos a tratamiento deben ser observados estrechamente para detectar posibles signos de toxicidad hematológica y no hematológica. Se recomienda realizar periódicamente recuentos en sangre periférica para detectar la aparición de anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Se ha informado de varios casos de hipoplasia o aplasia de médula ósea trilineal con resultado de pancitopenia, a veces con resultado de muerte, en pacientes adultos. La duración de una citopenia clínicamente significativa en los casos comunicados tiene intervalo de desde aproximadamente 2 meses hasta aproximadamente 1 año. Estos episodios han ocurrido tanto en pacientes previamente tratados como en no tratados.

Al igual que con otros fármacos citotóxicos, se debe prestar atención con el fosfato de fludarabina cuando además se haya considerado la obtención de células progenitoras hematopoyéticas.

Cuando se utilizaron altas dosis en estudios para determinar la dosificación correcta en pacientes con leucemia aguda, el producto estuvo asociado con severos efectos neurológicos, incluyendo ceguera, coma y muerte. esta severa toxicidad del sistema nervioso central ocurrió en el 36% de los pacientes tratados con dosis aproximadamente 4 veces superiores (96 mg/m²/día durante 5-7 días) a la dosis recomendada.

Raramente se informó similar toxicidad severa en el SNC (0,2%) en pacientes tratados con dosis en el rango de la dosis recomendada para pacientes con leucemia linfocítica crónica. se han informado casos de anemia hemolítica autoinmune que comprometía la vida del paciente, algunas veces fatales, después de uno o más ciclos de tratamiento. los pacientes sometidos a tratamiento con fludarabina deben ser evaluados y estrechamente controlados para la hemólisis.

Trastornos autoinmunes

Durante o después del tratamiento con fludarabina, e independientemente de la existencia o no de antecedentes de procesos autoinmunes o del resultado de la prueba de Coombs, se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes que han puesto en peligro la vida del paciente y en ocasiones con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes con anemia hemolítica reexpuestos al tratamiento con fludarabina volvieron a presentar el cuadro hemolítico. En los pacientes tratados con fludarabina se deben vigilar estrechamente los signos y síntomas de hemólisis.

En caso de hemólisis, se recomienda interrumpir el tratamiento con fludarabina. En caso de anemia hemolítica autoinmune, las pautas de tratamiento más habituales son la transfusión de sangre (irradiada) y la administración de corticoides.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, fosfato de fludarabina se debe administrar con precaución porque puede producir toxicidad hepática. Fludarabina sólo se debe administrar si el beneficio esperado supera cualquier riesgo potencial. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes en caso de toxicidad excesiva y según corresponda, se debe modificar la dosis o suspender el medicamento.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Neurotoxicidad

El efecto de la administración crónica de fludarabina sobre el sistema nervioso central es desconocido. Sin embargo, los pacientes toleraron la dosis recomendada, en algunos estudios durante periodos de tratamiento relativamente prolongados (de hasta 26 ciclos de tratamiento).

Los pacientes deben ser examinados con atención en busca de signos de efectos neurológicos.

Durante los estudios de escalada de dosis en pacientes afectados de leucemia aguda, la administración intravenosa de dosis elevadas de fludarabina se acompañó de efectos neurológicos graves que incluyeron ceguera, coma y muerte. Los síntomas aparecieron desde 21 a 60 días desde la última dosis. Esta toxicidad grave sobre el sistema nervioso central se observó en el 36% de los pacientes tratados vía intravenosa con dosis que corresponden aproximadamente a 4 veces (96 mg/m²/día durante 5-7 días) la dosis recomendada para el tratamiento de la LLC. En los pacientes tratados en el rango de las dosis recomendadas para la LLC apareció toxicidad grave en el sistema nervioso central en raras ocasiones (coma, convulsiones y agitación) o poco frecuentemente (confusión).

En la experiencia post-comercialización se ha comunicado aparición de neurotoxicidad antes o después que en estudios clínicos.

La administración de fludarabina puede asociarse a leucoencefalopatía (LE), leucoencefalopatía tóxica aguda (LTA) o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR).

Éstos pueden ocurrir:

- a la dosis recomendada
- cuando fludarabina se administra a continuación o en combinación con medicamentos conocidos por asociarse a LE, LTA o SLPR.
- o cuando fludarabina se administra en pacientes con otros factores de riesgo como irradiación craneal o corporal total, trasplante de células hematopoyéticas, enfermedad del huésped versus el órgano trasplantado, insuficiencia renal o encefalopatía hepática.
- a dosis más elevadas de la dosis recomendada

Los síntomas LE, LTA o SLPR pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales como pérdida de visión, alteraciones sensoriales y déficits focales neurológicos. Algunos efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica, y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesis/quadriparesis, espasticidad muscular e incontinencia.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

LE, LTA o SLPR pueden ser irreversible, poner en peligro la vida o mortales.

Cuando se sospeche de LE, LTA o SLPR el tratamiento con fludarabina debe interrumpirse. Los pacientes deben monitorizarse y someterse a un escáner cerebral, preferentemente utilizando IRM. Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento con fludarabina debe interrumpirse indefinidamente.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha comunicado síndrome de lisis tumoral en pacientes de LLC con grandes cargas tumorales. Como fludarabina puede inducir una respuesta ya en la primera semana de tratamiento, se deben tomar precauciones con aquellos pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación, y puede ser recomendable la hospitalización de estos pacientes durante el principio del tratamiento.

Enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión

Se han observado casos de enfermedad injerto contra huésped (reacción causada por los linfocitos inmunocompetentes transfundidos al huésped) asociados a una transfusión de sangre no irradiada en pacientes tratados con fludarabina. Dado que con mucha frecuencia se ha informado de casos de desenlace fatal a consecuencia de esta enfermedad, para minimizar el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión en aquellos pacientes que precisen transfusiones sanguíneas y que estén siendo o hayan sido tratados con fludarabina, sólo se debe administrar sangre previamente irradiada.

Cáncer de piel

Se ha informado en pacientes del empeoramiento o de la reactivación de lesiones de un cáncer de piel preexistente, así como una nueva aparición de cáncer de piel, durante o después del tratamiento con fludarabina.

Deterioro del estado de salud

En pacientes con deterioro del estado de salud se debe administrar fludarabina con precaución y tras una cuidadosa consideración del riesgo / beneficio. Esto se debe aplicar especialmente en pacientes con insuficiencia medular severa (trombocitopenia, anemia y/o granulocitopenia), inmunodeficiencia o con antecedentes de infecciones oportunistas.

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático, 2-F-ara-A, se correlaciona con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con disminución de la función renal presentaron un aumento de la exposición corporal total al fármaco (área bajo la curva (AUC) de 2-F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Fludarabina debe ser administrada con prudencia en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con moderada insuficiencia de la función renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 70 ml/min), la dosis debe reducirse en hasta un 50 % y el paciente debe ser vigilado estrechamente. El tratamiento con fludarabina está contraindicado si el aclaramiento de creatinina es < 30 ml/min.

Pacientes de edad avanzada

Puesto que son limitados los datos sobre el empleo de fludarabina en ancianos (mayores de 75 años), la administración del preparado en este tipo de pacientes se realizará con precaución.

En pacientes mayores de 65 años, el aclaramiento de creatinina debe medirse antes de comenzar el tratamiento,

Vacunación

Durante y después del tratamiento con fludarabina fosfato debe evitarse la vacunación con organismos vivos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben estar informadas de los posibles riesgos para el feto.

Tanto las mujeres en edad fértil como los varones fértiles deben adoptar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con fludarabina y durante al menos los 6 meses posteriores a su finalización.

Embarazo

Los datos preclínicos en ratas demostraron el paso de fludarabina y/o de sus metabolitos a través de la placenta. Los resultados de los estudios de embriotoxicidad intravenosa en ratas y conejos a dosis terapéuticas indicaron un potencial embriotóxico y teratogénico.

Los datos sobre el uso de fludarabina en mujeres durante el primer trimestre del embarazo son muy limitados.

Fludarabina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ej.: en situación de peligro para la vida, no existe un tratamiento alternativo más seguro que no comprometa el beneficio terapéutico, el tratamiento no puede evitarse). Fludarabina tiene el potencial de causar daño fetal. Los médicos solo pueden considerar su uso, si los posibles beneficios justifican los riesgos potenciales para el feto.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Lactancia

Se desconoce si este fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, los datos preclínicos ponen de manifiesto que el fosfato de fludarabina y sus metabolitos pasan de la sangre materna a la leche materna.

Fludarabina está contraindicado en mujeres lactantes debido su potencial de reacciones adversas graves en los niños que reciban la leche materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fludarabina puede reducir la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, puesto que se ha observado por ej.: fatiga, debilidad, alteraciones visuales, confusión, agitación y convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Basándose en la experiencia con la utilización de fludarabina, las reacciones adversas más frecuentes incluyen mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia y anemia), infecciones inclusive la neumonía, tos, fiebre, fatiga, debilidad, náuseas, vómitos y diarrea. Otras reacciones frecuentes son: escalofríos, edema, malestar, neuropatía periférica, alteraciones visuales, anorexia, mucositis, estomatitis y erupciones cutáneas.

En pacientes tratados con fludarabina se han producido infecciones oportunistas graves. Se han comunicado casos de muerte a consecuencia de reacciones adversas graves.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la tabla a continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación MedDRA de órganos del sistema (MedDRA SOC). Su frecuencia se basa en datos de ensayos clínicos independientemente de su relación causal con fludarabina. Las reacciones adversas raras han sido identificadas principalmente después de su comercialización.

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

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a <1/100	Raros ≥ 1/10.000 a <1/1000	No conocidas
Infecciones e infestaciones	Infecciones/ infecciones oportunistas (como reactivaciones virales latentes, p.ej. leucoencefalopatía multifocal progresiva, virus Herpes zóster, virus Epstein-Barr), neumonía			Trastornos linfoproliferativos (asociados al VEB)	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (principalmente asociada a un tratamiento previo, concomitante o posterior con agentes alquilantes, inhibidores de topoisomerasas o irradiación)			

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, anemia, trombocitopenia	Mielosupresión			
Trastornos del sistema inmunológico			Trastorno autoinmune (incluyendo anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evan, púrpura trombocitopénica, hemofilia adquirida, pénfigo)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Síndrome de lisis tumoral (incluyendo insuficiencia renal, acidosis metabólica, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperuricemia, hematuria, cristaluria de uratos, hiperfosfatemia)		

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



Línea anticorrupción: (601) 242 5040
denunciasanticorrupción@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

Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía periférica	Confusión	Coma, convulsiones, agitación	Hemorragia cerebral, Leucoencefalopatía (ver sección 4.4), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (ver sección 4.4).
Trastornos oculares		Trastornos visuales		Ceguera, neuritis óptica, neuropatía óptica	
Trastornos cardíacos				Insuficiencia cardíaca, arritmias	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Toxicidad pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar, neumonitis, disnea)		Hemorragia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, náuseas	Estomatitis	Hemorragia gastrointestinal, enzimas pancreáticas anormales		
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas anormales		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Erupción		Cáncer de piel, necrólisis epidémica tóxica (tipo Lyell), síndrome Stevens-Johnson	
Trastornos renales y urinarios					Cistitis hemorrágica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, fatiga, debilidad	Edema, mucositis, escalofríos, malestar general			

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Experiencia post-comercialización con frecuencia desconocida

- Trastornos del sistema nervioso
 - Hemorragia cerebral
 - Leucoencefalopatía
 - Leucoencefalopatía tóxica aguda
 - Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Hemorragia pulmonar
- Trastornos renales y urinarios
 - Cistitis hemorrágica

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia.

Sobredosis

Las dosis elevadas de fludarabina se han asociado a leucoencefalopatía, leucoencefalopatía tóxica aguda o síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, náuseas y vómitos, convulsiones, alteraciones visuales como pérdida de visión, alteraciones sensoriales, y déficits neurológicos focales. Algunos efectos adicionales pueden incluir neuritis óptica, y papilitis, confusión, somnolencia, agitación, paraparesis/quadriparesis, espasticidad muscular e incontinencia, toxicidad irreversible sobre el sistema nervioso central, caracterizada por ceguera tardía, coma y muerte. Así mismo, se han asociado con trombocitopenia y neutropenia graves, debido a la supresión de la médula ósea.

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis con fludarabina. El tratamiento consiste en suspender la administración del fármaco e instaurar un tratamiento de soporte.

Interacciones:

No se recomienda el uso intravenoso de fludarabina en combinación con pentostatina (desoxicoformicina), debido a que en un ensayo clínico en el que se asociaron estas dos sustancias para el tratamiento de la LLC refractaria, se observó una incidencia de toxicidad pulmonar fatal inaceptablemente elevada.

Dipiridamol y otros inhibidores de la captación de adenosina pueden reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.

Estudios clínicos y experimentos *in vitro* mostraron que durante el uso de fludarabina en combinación con citarabina el pico de la concentración intracelular y la exposición intracelular de Ara-CTP (metabolito activo de citarabina) aumentaron en células

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

leucémicas. Las concentraciones plasmáticas de Ara-C y la tasa de eliminación de Ara-CTP no fueron afectadas.

Condición de venta: venta con fórmula médica.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.7 ETOPÓSIDO

Radicado : 20261050569 y 20261055707 (2026240000418841)
Fecha : 13-02-2026
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261050569 y 20261055707 (2026240000418841) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo ETOPÓSIDO, forma farmacéutica: solución inyectable (100 mg). En las indicaciones: *“Uso del etopósido, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (vincristina, carboplatino, etopósido, cisplatino, ciclofosfamida) en el tratamiento de neuroblastoma en pacientes pediátricos con edades desde 6 meses hasta 18 años”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261050569 y 20261055707 (2026240000418841) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para etopósido solución inyectable (100 mg). en la indicación *“Uso del etopósido, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (vincristina, carboplatino, etopósido, cisplatino, ciclofosfamida) en el tratamiento de neuroblastoma en pacientes pediátricos con edades desde 6 meses hasta 18 años”*.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Etopósido tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma pulmonar, linfomas malignos, leucemia aguda no linfocítica, tumores testiculares.

Como soporte algebra:

Cuatro publicaciones mencionadas por IETS en el documento “Nominaciones de medicamentos con Usos No Incluidos en Registro Sanitario UNIRS Entrega 15 de octubre de 2025”, pero no registran la referencia completa:

Hartmann, O., Pinkerton, C. R., Philip, T., Zucker, J. M., & Breatnach, F. (1988). Very-high-dose cisplatin and etoposide in children with untreated advanced neuroblastoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 6(1), 44–50. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.1.44>

Entre enero y diciembre de 1985, se llevó a cabo un estudio piloto del European Neuroblastoma Study Group (ENSG) en 17 niños mayores de un año con neuroblastoma avanzado (16 en estadio IV y uno en estadio III), quienes recibieron cisplatino (200 mg/m²) y etopósido (500 mg/m²) con el objetivo de evaluar toxicidad y tasas de respuesta. El aclaramiento de creatinina disminuyó en 7 de 15 pacientes, mientras que la audiometría reveló pérdida de tonos altos en 7 de 9 evaluados, sin evidencia de neuropatía periférica. La hipomagnesemia asintomática (<0,7 microEq/L) y otros desequilibrios electrolíticos transitorios fueron frecuentes, pese a la suplementación rutinaria. La mielosupresión resultó grave pero breve: 7 pacientes requirieron transfusiones plaquetarias y 7 reingresaron por episodios febriles durante la neutropenia. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento. En cuanto a la eficacia, 12 de 17 pacientes alcanzaron respuesta parcial y, en 6 de 15, la evaluación medular mostró desaparición completa de la enfermedad.

Frappaz, D., Michon, J., Hartmann, O., Bouffet, E., Lejars, O., Rubie, H., Gentet, J. C., Chastagner, P., Sariban, E., & Brugiere, L. (1992). Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: a French Society of Pediatric Oncology phase II study. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 10(10), 1592–1601. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.10.1592>

En un estudio multicéntrico de fase II realizado por la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP), se evaluó la combinación de etopósido (VP-16) y carboplatino (CBDCA) en 47 pacientes de entre 6 meses y 16 años con neuroblastoma metastásico en recaída (29 casos) o primariamente resistente (18 casos). El esquema consistió en la administración durante cinco días consecutivos de VP-16 (100 mg/m²/día) y CBDCA (160 mg/m²/día). Entre los 39 pacientes evaluables, la tasa de respuesta fue del 43%, con cuatro remisiones completas y 13 parciales, sin que el estado clínico ni la dosis acumulada de cisplatino previa influyeran en los resultados. La toxicidad hematológica fue significativa, generando un intervalo medio de 39 días entre ciclos; además, el 16%

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

presentó una reducción superior al 50% en el aclaramiento de creatinina y el 22% desarrolló ototoxicidad de grado 2 según la clasificación de la OMS.

Baker, D. L., Schmidt, M. L., Cohn, S. L., Maris, J. M., London, W. B., Buxton, A., Stram, D., Castleberry, R. P., Shimada, H., Sandler, A., Shamberger, R. C., Look, A. T., Reynolds, C. P., Seeger, R. C., Matthay, K. K., & Children's Oncology Group (2010). Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. The New England journal of medicine, 363(14), 1313–1323. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001527>

En un ensayo (NCT00003093) prospectivo de fase III no aleatorizado, realizado entre 1997 y 2005, se evaluó la eficacia de una quimioterapia reducida en duración y dosis en 479 lactantes (<365 días de edad) y niños (≥365 días de edad) con neuroblastoma de riesgo intermedio recién diagnosticado sin amplificación del gen MYCN. La cohorte incluyó 270 pacientes en estadio 3, 178 en estadio 4 y 31 en estadio 4S; de ellos, 323 presentaban características biológicas favorables y 141 desfavorables. Los pacientes con neuroblastoma de riesgo intermedio fueron estratificados según las características biológicas del tumor: aquellos con biología favorable e hiperdiploidía recibieron cuatro ciclos de quimioterapia, mientras que aquellos con respuesta incompleta o biología desfavorable recibieron ocho ciclos, administrados cada tres semanas con carboplatino, etopósido, ciclofosfamida y doxorrubicina, seguidos de la escisión quirúrgica del tumor primario para alcanzar una respuesta completa o parcial muy buena conforme a los criterios internacionales. Los pacientes cuya biología no pudo clasificarse se incluyeron en los análisis globales. Los lactantes menores de 60 días recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos tras cada ciclo, mientras que en el resto fue opcional. Aquellos con biología favorable que no lograron una respuesta adecuada tras cuatro ciclos completaron ocho ciclos en total. La ploidía, pero no la histología, se mostró como predictor significativo de desenlace. Se registraron eventos adversos graves sin progresión en 10 pacientes (2,1%), incluyendo tres casos de leucemia secundaria, tres muertes por infección y cuatro muertes perioperatorias. La supervivencia global estimada a tres años fue del 96±1%, con tasas del 98±1% en tumores con características biológicas favorables y del 93±2% en los desfavorables.

Kohler, J. A., Rubie, H., Castel, V., Beiske, K., Holmes, K., Gambini, C., Casale, F., Munzer, C., Erminio, G., Parodi, S., Navarro, S., Marquez, C., Peuchmaur, M., Cullinane, C., Brock, P., Valteau-Couanet, D., Garaventa, A., & Haupt, R. (2013). Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. European journal of cancer (Oxford, England: 1990), 49(17), 3671–3679. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.002>

En un estudio de fase III no aleatorizado en niños mayores de un año con neuroblastoma localizado e irresecable, se administraron seis ciclos de quimioterapia alternando carboplatino-etopósido y vincristina-ciclofosfamida-doxorrubicina, con intento de resección quirúrgica tras cuatro ciclos en presencia de factores de riesgo quirúrgico. De los 191 pacientes registrados, 160 fueron evaluables: el 62,5% tenía más de 18 meses

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

y el 52,5% presentaba histología desfavorable según la Clasificación Internacional de Patología del Neuroblastoma (INPC). La quimioterapia redujo los factores de riesgo en un tercio, y la cirugía tardía se intentó en el 86,3% de los casos, siendo completa o casi completa en el 74%. La supervivencia libre de eventos a 5 años fue del 76,4% y la supervivencia global del 87,6%, con mejores resultados en pacientes menores de 18 meses o con histología favorable. En conclusión, esta estrategia mostró resultados alentadores en niños sin amplificación del gen MYCN, aunque en aquellos mayores de 18 meses y con histología desfavorable se recomienda un tratamiento adicional.

Análisis evidencia:

- Hartmann, O., et al. (1988): Estudio piloto de un solo brazo, con una muestra muy pequeña (n=17). Es un estudio preliminar de toxicidad y tasa de respuesta, no diseñado para evaluar supervivencia o beneficio a largo plazo. La dosis de etopósido (500 mg/m²) es mucho más alta que la utilizada en los regímenes convencionales actuales.
- Frappaz, D., et al. (1992): Estudio fase II con tasa de respuesta como única medida de eficacia (43%) y la toxicidad fue significativa.
- Baker, D. L., et al. (2010): Ensayo prospectivo de fase 3, no aleatorizado (brazo único). Población: Pacientes de riesgo intermedio (sin amplificación de MYCN). Muestra una excelente supervivencia global (96% a 3 años) con una toxicidad asumible (2.1% de eventos graves no relacionados con progresión). Es la evidencia más sólida a favor de incluir etopósido en combinación con carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina para el tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio recién diagnosticado sin amplificación de MYCN
- Kohler, J. A., et al. (2013): Estudio de fase III, no aleatorizado (brazo único). Quimioterapia convencional de inducción (alternando ciclos carboplatino-etopósido y vincristina-ciclofosfamida-doxorrubicina) con SG del 87.6% a 5 años y mejores resultados en pacientes menores de 18 meses o con histología favorable

Evidencia adicional revisada:

- Para pacientes con neuroblastoma en recidiva o refractarios, la quimioterapia metronómica (administración crónica de quimioterapia a dosis bajas, manteniendo niveles plasmáticos sostenidos y activos de fármacos durante un período prolongado) es una alternativa adecuada para personas intolerantes a tratamientos intensificados o que reciben cuidados paliativos, cuyos agentes antineoplásicos principales son ciclofosfamida, etopósido y alcaloides de la vinca (Chou, S. W., & Chang, H. H. 2024 - Jiang, Y., Xi, C., & Yang, C. 2024).
- De acuerdo con el protocolo nacional de tratamiento de neuroblastoma de alto riesgo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica de

2024, el etopósido hace parte del esquema de quimioterapia de inducción (vincristina, carboplatino, etopósido, cisplatino y ciclofosfamida).

- Etopósido en el UNIRS solicitado NO se encuentra descrito en la *WHO Model List of Essential Medicines for Children 10th list*.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que etopósido ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de pacientes pediátricos neuroblastoma, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral de etopósido en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del etopósido, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a etopósido solución inyectable (100 mg) en la indicación “Uso del etopósido en el tratamiento de neuroblastoma de riesgo intermedio o alto riesgo en pacientes pediátricos”.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Uso del etopósido en el tratamiento de neuroblastoma de riesgo intermedio o alto riesgo en pacientes pediátricos.

Dosificación:

Neuroblastoma de riesgo intermedio: Etopósido 120 mg/m²/día, Carboplatino 560 mg/m²/día, ciclofosfamida 1000 mg/m²/día y doxorubicina 30 mg/m²/día.

Neuroblastoma de alto riesgo: Ciclo A: Etopósido 175 mg/m²/día, Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2 mg), Carboplatino 750 mg/m²/dosis días 0 y 40; ciclo B: Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2 mg), Cisplatino 80 mg/m²/dosis días 10, 30, 50 y 70; ciclo C: Etopósido 175 mg/m²/día, Vincristina 1.5 mg/m²/dosis (dosis máxima 2 mg), Ciclofosfamida 1050 mg/m²/día, Mesna 200 mg/m²/día días 20 y 60.

Contraindicaciones:

Etopósido inyectable está contraindicado en pacientes con una historia de reacción de hipersensibilidad severa a los productos de etopósido.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Los médicos deberían ser conscientes de la posible ocurrencia de una reacción anafiláctica con etopósido, manifestada por medio de escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión, las cuales pueden ser fatales. El

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

tratamiento es sintomático. Etopósido debería suspenderse de forma inmediata, seguido por la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores de volumen a discreción del médico. Un aumento en el riesgo en cuanto a reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión se observó cuando se utilizaron filtros en línea durante la administración de etopósido. No deberían utilizarse los filtros en línea.

Mielosupresión

Etopósido causa mielosupresión que resulta en trombocitopenia y neutropenia. Han ocurrido infecciones y sangrado fatales. Obtener recuentos sanguíneos completos antes de cada ciclo de Etopósido y de manera más frecuente según se indique clínicamente.

Leucemias secundarias

Leucemias secundarias han ocurrido con el uso a largo plazo de Etopósido.

Reacciones de hipersensibilidad

Etopósido puede causar reacciones de hipersensibilidad, que incluyen sarpullido, urticaria, prurito, y anafilaxis. En caso de que ocurran reacciones de hipersensibilidad, interrumpir de forma inmediata Etopósido e instituir manejo de soporte. Suspender de manera permanente Etopósido en los pacientes que experimenten una reacción de hipersensibilidad severa.

Toxicidad embriofetal

Con base en estudios en animales y su mecanismo de acción, Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas del potencial peligro para el feto.

Aconsejar a las pacientes femeninas con potencial reproductivo a utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Etopósido y durante por lo menos 6 meses después de la dosis final. Aconsejar a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo a utilizar anticoncepción efectiva durante 4 meses después de la dosis final.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en los pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Etopósido no incluyeron números suficientes (n = 71) de pacientes con edad de 65 años y superiores para determinar si responden de manera diferente con respecto a los **pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas**

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes adultos mayores y los más jóvenes.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

El etopósido no resultó mutagénico en un ensayo de mutagenicidad microbiana de Ames in vitro; sin embargo, el etopósido se convierte rápida y completamente en etopósido in vivo. Por lo tanto, como el etopósido es mutagénico en el ensayo de Ames, el etopósido se considera mutagénico in vivo.

En ratas, la dosificación oral de Etopósido durante 5 días consecutivos a dosis superiores o iguales a 86 mg/kg/día (unas 10 veces la dosis humana de 50 mg/m² basada en el BSA) produjo atrofia testicular irreversible.

La atrofia testicular irreversible también se observó en ratas tratadas con etopósido por vía intravenosa durante 30 días a 5,11 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis humana de 50 mg/m² basada en el BSA).

Embarazo

Resumen de riesgo

Con base en los datos en animales y su mecanismo de acción, Etopósido puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Etopósido es teratogénico en ratones y ratas. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el peligro potencial para un feto. Aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten quedar embarazadas.

Datos

Datos en animales

En ratas, una dosis intravenosa de etopósido de 0.4 mg/kg/día (aproximadamente 0.05 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en el Área de superficie corporal [BSA]) durante la organogénesis causó toxicidad materna, embriotoxicidad, y teratogenicidad (anormalidades esqueléticas, exencefalia, encefalocele, y anoftalmia); dosis superiores a 1.2 y 3.6 mg/kg/día (aproximadamente 0.14 y 0.5 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en BSA) resultó en resorciones embrionarias de 90 % y 100 %. En ratones, una dosis única de etopósido de 1.0 mg/kg (aproximadamente 0.06 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en BSA) administrada de forma intraperitoneal en los días 6, 7, u 8 de la gestación causó embriotoxicidad, anormalidades craneales y malformaciones esqueléticas mayores. Una dosis intraperitoneal de 1.5 mg/kg (aproximadamente 0.1 veces la dosis para humanos de 50 mg/m² con base en BSA) en el día 7 de la gestación causó un

incremento en la incidencia de muerte intrauterina y malformaciones fetales, y una disminución significativa en el peso promedio del cuerpo del feto.

Lactancia

No existe ninguna información con respecto a la presencia de Etopósido en la leche humana o sus efectos sobre la producción de leche para los lactantes. Debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes a partir de Etopósido, aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con Etopósido.

Pacientes femeninas y masculinos de potencial reproductivo

Anticoncepción

Pacientes femeninas

Aconsejar a las pacientes femeninas con potencial reproductivo a utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Etopósido y durante 6 meses después de la dosis final.

Pacientes masculinos

Etopósido puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, lo que resulta en posibles anomalías genéticas para el feto. Los pacientes masculinos con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo deberían utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Etopósido y durante 4 meses después de la dosis final.

Infertilidad

Pacientes femeninas

En pacientes femeninas con potencial reproductivo, Etopósido puede causar infertilidad y resultar en amenorrea. Puede ocurrir menopausia prematura con Etopósido. La recuperación de la menstruación y la ovulación se relaciona con la edad al momento del tratamiento.

Pacientes masculinos

En pacientes masculinos, Etopósido puede resultar en oligospermia, azoospermia, y pérdida permanente de la fertilidad. Se ha reportado que los recuentos de espermatozoides retornan a los niveles normales en algunos hombres, y en algunos casos, han ocurrido varios años después del fin de la terapia.

Efectos sobre Capacidad para conducir y Usar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio con respecto a los efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Etopósido puede causar reacciones adversas que afecten la capacidad para conducir o usar máquinas tales como fatiga, somnolencia, náuseas, vómito, ceguera cortical, reacciones de hipersensibilidad con hipotensión. A los pacientes quienes experimentan tales reacciones adversas se les debería recomendar evitar conducir o utilizar máquinas.

Precauciones especiales para el desecho y otro manejo

Debería tenerse precaución al manejar Etopósido. Deberían utilizarse procedimientos para manejo y desecho apropiados de medicamentos anticáncer. Varios lineamientos guía sobre este asunto se han publicado. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, utilice siempre guantes impermeables al manejar los viales que contienen Etopósido.

Reacciones adversas:

Se han descrito las siguientes reacciones adversas graves:

- Mielosupresión
- Leucemias secundarias
- Reacciones de hipersensibilidad

Debido a que los ensayos clínicos se efectúan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacción adversa, observadas en los ensayos clínicos de un medicamento, no pueden compararse de manera directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Etopósido se ha utilizado como un agente único en estudios clínicos que involucran 206 pacientes con una variedad de neoplasias malignas (incluyendo, un linfoma no Hodgkin) y en combinación con cisplatino en 60 pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. La reacción adversa más común fue neutropenia.

Otras Reacciones adversas importantes

Toxicidad gastrointestinal

Náuseas y vómito son las principales toxicidades gastrointestinales. La severidad de las náuseas y vómito es generalmente leve a moderada, requiriendo la suspensión del tratamiento en 1 % de los pacientes. Náuseas y vómito se manejan con terapia antiemética estándar.

Otras toxicidades

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Otras reacciones adversas clínicamente importantes en los ensayos clínicos fueron:
Gastrointestinales: Dolor abdominal, estreñimiento, disfagia

Generales: Fiebre

Oculares: Ceguera cortical transitoria, neuritis óptica

Respiratorias: Neumonitis intersticial / fibrosis pulmonar

De la piel: Pigmentación, dermatitis por memoria de radiación, síndrome de Stevens Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica

Neurológicas: Convulsiones, sabor residual.

Trastornos hepatobiliares: Hepatotoxicidad.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Etopósido. Debido a que estas reacciones se reportan de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Extravasación

Extravasación, que resulta en toxicidad de tejidos blandos locales, se identificó en los informes post mercadeo. Extravasación de Etopósido puede resultar en inflamación, dolor, celulitis, y necrosis incluyendo necrosis de la piel.

Insuficiencia renal aguda

Casos reversibles de insuficiencia renal aguda se han reportado con la administración de dosis altas (2220 mg/m²) de etopósido con irradiación corporal total utilizada para trasplante de células madre hematopoyéticas. La formulación de etopósido contiene dextrano 40, el cual ha estado asociado con insuficiencia renal aguda cuando se administra en dosis altas.

Infección * Infección (incluyendo infecciones observadas en pacientes con un sistema inmune debilitado, por ejemplo, una infección pulmonar llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii*)

* Incluyendo infecciones oportunistas tales como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Interacciones:

La terapia concomitante con warfarina puede resultar en elevación del Cociente internacional normalizado (INR). Se recomienda el monitoreo cercano del INR.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Cisplatino: La coadministración de cisplatino puede incrementar la exposición a etopósido.

Medicamentos altamente unidos a las proteínas: La fenilbutazona, salicilato de sodio y aspirina desplazaron al etopósido unido a proteínas *in vitro*.

Medicamentos antiepilépticos seleccionados: La coadministración con medicamentos antiepilépticos incluyendo fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, y ácido valproico puede incrementar la depuración de etopósido. Etopósido puede ser un sustrato del sistema transportador de la P-glicoproteína (P-gp) con base en los estudios *in vitro*.

Incompatibilidades

La inyección de Etopósido no debería mezclarse físicamente con ningún otro medicamento.

Sobredosis

No se ha establecido ningún antídoto para la sobredosificación de Etopósido en humanos. Con base en estudios en animales, la sobredosificación puede resultar en neurotoxicidad.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.8 DOXORRUBICINA

Radicado : 20261050571 / 20261055633 (2026240000418451)

Fecha : 13-02-2026

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional: sarcomas, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico. tumor de Wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasmas malignos de pulmón y sangre, sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261050571 / 20261055633 (2026240000418451) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo DOXORRUBICINA, forma farmacéutica:

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable solución inyectable (1 mg/1 ml y 2 mg/mL). En las indicaciones: *“Uso de doxorubicina clorhidrato vía intravenosa (IV) para el tratamiento de hepatoblastoma en población pediátrica desde ≥ 6 meses de edad hasta 18 años”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261050571 / 20261055633 (2026240000418451) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para Doxorubicina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable solución inyectable (1 mg/1 ml y 2 mg/mL). en la indicación *“Uso de doxorubicina clorhidrato vía intravenosa (IV) para el tratamiento de hepatoblastoma en población pediátrica desde ≥ 6 meses de edad hasta 18 años”*.

Doxorubicina tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma transicional: sarcomas, neuroblastoma, carcinoma de mama, ovario, tiroides y gástrico. tumor de Wilms, leucemia linfoblástica aguda, linfomas, neoplasmas malignos de pulmón y sangre, sarcoma osteogénico, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma.

Como soporte IEST allega:

Guías de práctica clínica:

- National Cancer Institute (NCI). Tratamiento del cáncer de hígado infantil (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. 2025. Estudio de pacientes con hepatoblastoma y tumores de histología fetal, con una tasa de supervivencia del 100% para pacientes que recibieron como agente único, cuatro dosis de doxorubicina. El documento no especificó ni la fuerza de la recomendación ni el nivel de la evidencia.
- Ministerio de Salud Perú. Instituto Nacional de Salud del Niño,- San Borja. Guía de la Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Hepatoblastoma. 2021. Quimioterapia neoadyuvante con esquema PLADO (cisplatino más doxorubicina). El documento no especificó ni la fuerza de la recomendación ni el nivel de la evidencia.
- Suh et al. Management of Hepatoblastoma in the Modern Era and Future Perspectives. Clin Pediatr Hematol Oncol 2020. Tumores PRETEXT I–II pueden resecarse primariamente tras quimioterapia basada en cisplatino (solo o en combinación con vincristina, 5-fluorouracilo o pirarubicina), tumores PRETEXT III–IV requieren regímenes más intensivos que incluyan doxorubicina o cisplatino en dosis densas; tumores PRETEXT III–IV con afectación vascular deben considerarse candidatos a trasplante hepático primario. Esta estrategia de tratamiento estratificada por riesgo, que combina quimioterapia y cirugía, mejora supervivencia global del 70–80%, en comparación con tasas inferiores al 30%

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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 la introducción de la quimioterapia. El documento no especificó ni la fuerza de la recomendación ni el nivel de la evidencia.

- Secretaría de Salud de México, CENETEC. Diagnóstico y tratamiento del hepatoblastoma: Resumen de evidencias y recomendaciones. 2016. Siete ciclos de quimioterapia neoadyuvante alternando cisplatino con carboplatino más doxorubicina y tres ciclos más después del procedimiento quirúrgico, en pacientes con hepatoblastoma clasificados como de alto riesgo. Grado de recomendación D (Nivel de evidencia 3 o 4 o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+).

Publicaciones:

1. Tang et al. (2023). Estudio ChiCTR1800017935. A multicenter prospective study on the management of hepatoblastoma in children: a report from the Chinese Children's Cancer Group (CCCG): Estudio prospectivo multicéntrico realizado en 23 hospitales de China entre 2015 y 2020, se incluyeron 399 pacientes pediátricos con hepatoblastoma, con una mediana de edad al diagnóstico de 18,1 meses; el 40,6% eran varones y el 59,4% mujeres, y el 77,9% tenía menos de 3 años. Los pacientes fueron estratificados en grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio y alto) y tratados según el protocolo CCCG-HB-2016, que incluyó cirugía y quimioterapia con esquemas diferenciados: C5V para bajo riesgo, C5VD para riesgo intermedio y C-CD seguido de ICE para riesgo alto. Tras una mediana de seguimiento de 40,5 meses, 74,9% alcanzó remisión completa, 6,0% falleció (17 por enfermedad primaria, 5 por recaída y 2 por toxicidad), y 6,27% se perdió en el seguimiento; la supervivencia libre de eventos (SLE) a 4 años fue del 76,9% y la supervivencia global (SG) del 93,5%. Por grupos, la SLE y SG fueron ambas del 100% en riesgo muy bajo, 91.6% y 97.3% en riesgo bajo, 81.7% y 94.4% en riesgo intermedio, y de 51.0% y 86,8% en riesgo alto. El análisis multivariable identificó como factores de riesgo independientes la edad ≥ 8 años, la ruptura tumoral y los parámetros PRETEXT, mientras que una reducción $>75\%$ de AFP tras dos ciclos de quimioterapia neoadyuvante se asoció con mejor SSE y SG.

2. Katzenstein et al. (2021). Estudio AHEP0731 (NCT00980460). Doxorubicin in Combination with Cisplatin/5-Fluorouracil/Vincristine is Feasible and Effective in Unresectable Hepatoblastoma: a Children's Oncology Group study: Ensayo clínico fase III no aleatorizado (2009–2012) que incluyó 102 pacientes menores de 21 años con hepatoblastoma irresecable, no metastásico y de riesgo intermedio, con una edad media de 16 meses (rango 0–189) y predominio masculino (57,8%). El objetivo fue determinar la viabilidad y eficacia de añadir doxorubicina al régimen estándar C5V (cisplatino, 5-fluorouracilo, vincristina) como tratamiento neoadyuvante. La mediana de AFP al diagnóstico fue de 184.715 ng/ml (rango 363–3.380.000), utilizada como marcador de seguimiento. El estudio demostró que la combinación con doxorubicina mejoró las tasas de resección en tumores inicialmente irresecables, con un perfil de toxicidad manejable bajo monitorización estricta, aunque se reportaron dos muertes relacionadas con eventos adversos. En conclusión, la adición de doxorubicina al esquema C5V

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

resultó factible y eficaz, consolidándose como parte de los protocolos internacionales para el manejo del hepatoblastoma pediátrico.

Análisis de la evidencia aportada:

1. Tang et al. (2023) - CCCG-HB-2016 (China): Estudio prospectivo multicéntrico de un solo brazo (n=399). Nivel de evidencia: 2b (cohorte prospectiva). Incluyó pacientes de todos los grupos de riesgo (muy bajo, bajo, intermedio, alto). El protocolo CCCG-HB-2016 incluyó doxorubicina específicamente en los grupos de riesgo intermedio y alto: Riesgo intermedio: C5VD (cisplatino, 5-FU, vincristina, doxorubicina 25 mg/m² los días 2 y 3 de cada ciclo). Riesgo alto: Esquemas que combinan cisplatino + doxorubicina (30 mg/m²) los días 8 (junto con cisplatino) y 9 de cada ciclo de inducción (pre-cirugía) y los días 1 (junto con cisplatino) y 2 de cada ciclo de consolidación (post-cirugía), alternando o seguidos de ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido). SG a 4 años global: 93.5%, SG a 4 años para riesgo intermedio: 94.4% (respalda la eficacia del C5VD) y SG a 4 años para riesgo alto: 86.8% (respalda el uso de doxorubicina en combinaciones intensivas).

2. Katzenstein et al. (2021) - COG AHEP0731 (Estados Unidos): Ensayo fase III no aleatorizado de un solo brazo (n=102). Nivel de evidencia: 2b (ensayo clínico controlado no aleatorizado, con objetivo de factibilidad). Población: Específica y bien definida: hepatoblastoma de riesgo intermedio, irresecable, no metastásico (más un pequeño subgrupo con histología de células pequeñas indiferenciadas resecaadas). Evaluar la factibilidad y tolerancia de añadir doxorubicina al régimen C5V (creando el régimen C5VD). Tasa de resección quirúrgica: 96% (98/102 pacientes), incluyendo 33 trasplantes hepáticos. SG a 5 años en pacientes irresecables al diagnóstico: 95% (IC 95%: 87-98%). SLE a 5 años: 88% (IC 95%: 79-93%). Evidencia clave, ya que fue diseñado específicamente para validar la adición de doxorubicina al régimen estándar previo (C5V) en la población de riesgo intermedio. Demuestra que es factible, tolerable y altamente eficaz.

Ambos estudios muestran supervivencias globales excelentes (>90%) en pacientes de riesgo intermedio o alto tratados con regímenes que contienen doxorubicina.

Población diana: La evidencia cubre el espectro de pacientes donde la doxorubicina está indicada: riesgo intermedio (C5VD) y riesgo alto (cisplatino + doxorubicina +/- ICE).

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que doxorubicina ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de población pediátrica con hepatoblastoma, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral de doxorubicina en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del doxorubicina, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a doxorubicina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable solución inyectable (1 mg/1 ml y 2 mg/mL) en la indicación así:

“Uso de doxorubicina clorhidrato en combinación con otros agentes

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

quimioterapéuticos (cisplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, ifosfamida, carboplatino, etopósido), para el tratamiento del hepatoblastoma de riesgo intermedio y alto en población pediátrica desde ≥ 6 meses de edad hasta 18 años”.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Uso de doxorubicina clorhidrato en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (cisplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, ifosfamida, carboplatino o etopósido), para el tratamiento del hepatoblastoma de riesgo intermedio y alto en población pediátrica desde ≥ 6 meses de edad hasta 18 años.

Dosificación

Riesgo intermedio: C5VD (cisplatino, 5-FU, vincristina, doxorubicina) durante un total de seis a ocho ciclos. Cisplatino (90 mg/m^2) el día 1, 5-fluorouracilo (600 mg/m^2) y vincristina ($1,5 \text{ mg/m}^2$) el día 2, y doxorubicina (25 mg/m^2) los días 2 y 3. Ciclos de tratamiento cada 21-28 días.

Alto riesgo: quimioterapia preoperatoria (cisplatino, doxorubicina) + ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido (VP16)) administrado durante tres ciclos: Primer ciclo: cisplatino (80 mg/m^2) el día 1, cisplatino (70 mg/m^2) el día 8, doxorubicina (30 mg/m^2) los días 8 y 9; Segundo y Tercer ciclo: cisplatino (70 mg/m^2) los días 1 y 8, doxorubicina (30 mg/m^2) los días 8 y 9. Más tres ciclos de consolidación postoperatoria: Carboplatino (500 mg/m^2) el día 1, doxorubicina (20 mg/m^2) el día 1 y el día 2. Ciclos de tratamiento cada 28 días.

Contraindicaciones:

Doxorubicina está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los derivados de la antraciclina, en pacientes que han desarrollado mielosupresión o hepatopatía previamente con el uso de otros agentes antineoplásicos o con radioterapia, en pacientes que han recibido tratamientos acumulativos máximos previos con Doxorubicina u otra antraciclina, ya que se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad. El uso de Doxorubicina está contraindicado durante el embarazo, lactancia, pacientes con falla cardíaca, cardiopatía y depresión de la medula ósea.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Doxorubicina se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento citotóxico, durante el tratamiento inicial requiere observación frecuente del paciente; puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos, por lo tanto, se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (antes y durante el tratamiento):

- Radiografías de los pulmones y el tórax, y ECG
- Monitorización regular de la función cardíaca (FEVI mediante, p. ej., ECG, UCG y MUGA)
- Inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa.
- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, SGPT, SGOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Control del tratamiento: antes del tratamiento se recomienda medir la función hepática y la función renal.

Control de la función ventricular izquierda: se debe realizar mediante ecografía o gammagrafía cardíaca antes del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m².

Función cardíaca: la cardiotoxicidad es un riesgo inherente al tratamiento con antraciclinas, se manifiesta con acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, retardados), por tanto se debe evaluar la función cardíaca de los pacientes antes de iniciar y durante el tratamiento con doxorubicina. La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta dosis acumuladas totales de 450-550 mg/m². A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m².

Población pediátrica: en niños y adolescentes que reciben doxorubicina, se debe realizar un seguimiento periódico de las evaluaciones cardíacas después del tratamiento, debido a que tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Función hepática: la principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar, pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina experimentan un aclaramiento más lento del fármaco, se debe ajustar la dosis en estos pacientes para evitar aumento de la toxicidad del fármaco por esta condición, pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina.

Toxicidad hematológica: doxorubicina produce mielosupresión, antes de cada ciclo de tratamiento y durante este, se debe evaluar el perfil hematológico de los pacientes, incluyendo un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco, volviendo a los valores normales en el día 21, si los valores sanguíneos no se normalizan se debe considerar reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico; también puede producirse trombocitopenia y anemia.

Leucemia secundaria: los pacientes que reciben antraciclinas incluida doxorubicina tienen riesgo de desarrollar leucemia secundaria (con o sin fase preleucémica), este riesgo se incrementa al administrar el medicamento en combinación con otros agentes antineoplásicos que dañan el ADN, después de un tratamiento previo intenso con citotóxicos o cuando se utilizan dosis elevadas de antraciclinas. La leucemia secundaria puede tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Administración intravesical: la administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de la cistitis química, se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravesical).

Control de las concentraciones séricas de ácido úrico: durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico, caso tal se debe iniciar un tratamiento antihiperuricémico. En pacientes con insuficiencia función renal puede ser necesario reducir la dosis.

Efectos gastrointestinales se recomienda una profilaxis antiemética. No debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

Extravasación: una extravasación del medicamento produce dolor local, tromboflebitis y necrosis, en caso de extravasación se debe interrumpir de forma inmediata la administración del medicamento.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia



Invima Colombia

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

Radioterapia: Se deben tener precauciones especiales en pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia, ya que corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina, en este grupo de pacientes se debe evitar superar dosis acumulada de 400 mg/m² de doxorubicina.

Tratamientos antineoplásicos: Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos.

Vacunas: no está recomendada la administración de doxorubicina en combinación con vacunas vivas o vivas atenuadas, ya que puede resultar en infecciones graves o fatales. Con vacunas muertas o inactivadas puede verse disminuida la eficacia de estas.

Otros: el aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal), esto se debe tener en cuenta para establecer la dosis a administrar.

Síndrome de lisis tumoral: doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación, la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: se sospecha que la doxorubicina causa malformaciones congénitas si se administra durante el embarazo, no debe utilizarse durante el embarazo a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con doxorubicina.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres: las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis. Los hombres deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con doxorubicina y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Lactancia: se ha observado que doxorubicina se excreta en la leche materna humana. Dado que el uso de doxorubicina durante la lactancia está contraindicado, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con doxorubicina y durante al menos dos semanas después de la última dosis.

Fertilidad: doxorubicina es genotóxica, puede tener un efecto perjudicial sobre la fertilidad. los hombres tratados con doxorubicina pueden buscar asesoramiento sobre la criopreservación (o criopreservación) de esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con doxorubicina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: debido a la frecuente aparición de náuseas y vómitos, los pacientes que reciben Doxorubicina, deben evitar la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (clasificadas como frecuentes con una incidencia de $\leq 1/100$ a $< 1/10$) asociadas al tratamiento con doxorubicina son:

- Infecciones e infestaciones: Frecuentes: sepsis, septicemia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Frecuentes: mielosupresión, leucopenia y neutropenia.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: Frecuentes: anorexia
- Trastornos cardíacos: Frecuentes: cardiomiopatía.
- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, vómitos, mucositis/ estomatitis, diarrea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: alopecia
- Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: cistitis química con el tratamiento intravesical (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga).

Interacciones:

La cardiotoxicidad de doxorubicina se ve reforzada por el uso previo o concomitante de otras antraciclinas, otros fármacos potencialmente cardiotoxícos o productos que afecten a la función cardíaca (p. ej. antagonistas del calcio).

Trastuzumab y antraciclinas no deben utilizarse en combinación por el aumento de riesgo de cardiotoxicidad. La vida media de trastuzumab es de 28,5 días y puede

persistir en la circulación hasta 24 semanas. Si es posible, debe dejarse un intervalo suficiente (hasta 24 semanas) entre el final de un tratamiento con trastuzumab y el comienzo del tratamiento con antraciclinas.

La hepatotoxicidad de doxorubicina puede verse reforzada por otras modalidades de tratamiento hepatotóxico (p. ej., 6-mercaptopurina).

La administración concomitante con inhibidores del citocromo P450 y/o Pgp (p. ej: ciclosporina) puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Doxorubicina y por consiguiente presentar mayor toxicidad. La administración concomitante de inductores del citocromo P450, como rifampicina y barbitúricos, reducir las concentraciones plasmáticas de Doxorubicina y por tanto su eficacia.

El paclitaxel administrado poco antes de doxorubicina puede disminuir el aclaramiento e incrementar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina.

Los efectos tóxicos del tratamiento con doxorubicina pueden aumentar en una combinación con otros citostáticos (p. ej., citarabina, cisplatino, ciclofosfamida). Puede producirse necrosis del intestino grueso, con hemorragia masiva e infecciones graves, en conexión con los tratamientos combinados con citarabina.

La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de doxorubicina.

Durante el tratamiento con doxorubicina puede producirse una notable nefrotoxicidad de la anfotericina B.

Doxorubicina puede exacerbar la cistitis hemorrágica causada por el tratamiento previo con ciclofosfamida.

Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la digoxina.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

3.9.9 CARBOPLATINO

Radicado : 20261049104 / 20261049158 / 20261055155 / 20261055710
(2026240000419491 / 2026240000419261)

Fecha : 13-02-2026

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Carboplatino es usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261049104 / 20261049158 / 20261055155 / 20261055710 (2026240000419491 / 2026240000419261) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo CARBOPLATINO, forma farmacéutica: solución inyectable (10 mg/mL). En las indicaciones: *“Uso del carboplatino para el tratamiento del neuroblastoma en población pediátrica mayor a 3 meses de edad”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261049104 / 20261049158 / 20261055155 / 20261055710 (2026240000419491 / 2026240000419261) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para carboplatino solución inyectable (10 mg/mL). en la indicación *“Uso del carboplatino para el tratamiento del neuroblastoma en población pediátrica mayor a 3 meses de edad”*.

Carboplatino tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Carboplatino es usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.

Como soportes IEST, allega información de 4 estudios clínicos, referenciando que, el ensayo clínico controlado de Garaventa *et al.* (2021) incluyó el carboplatino dentro del esquema rCOJEC versus el esquema MSKCC-N5 como quimioterapia de inducción en niños con neuroblastoma de alto riesgo; los autores encontraron que el esquema rCOJEC presentó una toxicidad menor no hematológica, así como, menor infección, estomatitis, náuseas, vómito y diarrea; sin encontrar diferencias en comparación con el MSKCC-N5 en los resultados primarios ni secundarios. Por su parte, Baker *et al.* (2010) evaluaron el carboplatino como parte de la quimioterapia en niños con neuroblastoma

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



@InvimaColombia



Invima Colombia

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

de riesgo intermedio sin amplificación de MYCN, asignando el número de ciclos dependiendo de características biológicas del tumor. Los autores concluyen que se logró una tasa de supervivencia muy alta en pacientes con neuroblastoma de riesgo intermedio con un tratamiento de base biológica que incluyó una duración de quimioterapia sustancialmente menor y dosis reducidas de agentes quimioterapéuticos.

El estudio publicado por Koher *et al.* (2013) evaluó el carboplatino como parte del régimen de quimioterapia más la resección quirúrgica en niños con neuroblastoma localizado irresecable sin amplificación MYCN, encontrando una SG a 5 años de 87.6% (IC 95% 81.0 – 92.1) y una SLE de 76.4% (IC 95% 68.9 – 82.4); sin embargo, al hacer el análisis estratificado por edad se encontró menor supervivencia en niños mayores a 18 meses. Finalmente, el estudio de Frappaz (1992) tuvo como objetivo general encontrar una alternativa de tratamiento para la quimioterapia de inducción mediante el uso de carboplatino más etopósido que tuviese un perfil diferente de toxicidad a la combinación habitual para ese momento que correspondía a cisplatino más etopósido en niños con neuroblastoma metastásico; de los 45 pacientes incluidos los autores encontraron una respuesta completa en 4 pacientes, respuesta parcial en 13 pacientes, ocho con enfermedad estable incluidas dos respuestas menores, 14 pacientes con enfermedad progresiva y ocho pacientes no evaluables. La respuesta global fue 43% y la respuesta completa 10%.

De igual forma, presenta información respecto a los protocolos clínicos nacionales e internacionales vigentes, para el tratamiento del neuroblastoma en el paciente pediátrico, como los establecidos por la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP), NCCN, SIOP Europe y el Ministerio de Salud del Gobierno de México.

De acuerdo con la práctica clínica nacional e internacional y, a la luz del estado del arte, la Sala justifica la inclusión del carboplatino en la indicación de neuroblastoma en niños mayores de 3 meses.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que carboplatino ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de población pediátrica con neuroblastoma, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral de carboplatino en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del carboplatino, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a doxorrubicina Solución inyectable (10 mg/ mL) en la indicación así: *“Uso del carboplatino en el tratamiento de neuroblastoma de riesgo intermedio o alto riesgo en pacientes pediátricos”*.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

Uso del carboplatino en el tratamiento de neuroblastoma de riesgo intermedio o alto riesgo en pacientes pediátricos.

Dosificación y grupo etario:

En población pediátrica con menos de 12 kg de peso corporal: 18.6 mg/kg vía IV.

En población pediátrica con más de 12 kg de peso corporal: 560 mg/m² vía IV.

Vía de administración: intravenosa

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los componentes del producto.
- Pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) a no ser que a juicio del médico los potenciales beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Pacientes con mielosupresión grave.
- Pacientes con tumores con sangrado significativo.
- Tratamiento concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la terapia con citotóxicos y sólo cuando el beneficio potencial del tratamiento con carboplatino supere los posibles riesgos. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Debe realizarse una estrecha monitorización de la toxicidad, especialmente en los casos en los que se administren altas dosis del fármaco. Carboplatino es un fármaco altamente tóxico con un margen terapéutico estrecho y su efecto terapéutico generalmente estará asociado a alguna evidencia de toxicidad. Se han de realizar regularmente, recuentos hematológicos y análisis de la función hepática y renal. Se ha de discontinuar el tratamiento si se observa mielosupresión anormal o función renal o hepática anormal.

Toxicidad hematológica

La mielosupresión (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dosis-dependiente y es el efecto tóxico limitante de la dosis de carboplatino.

Se realizarán recuentos periódicos (habitualmente semanales) de sangre periférica en pacientes en tratamiento con carboplatino y en caso de toxicidad se realizarán estos recuentos hasta la recuperación de los valores normales.

Los valores más bajos (nadir) se alcanzan el día 21 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino como agente único y el día 15 (como mediana) en pacientes que

reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos. En general, no se deben repetir los ciclos de carboplatino como agente único, hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan recuperado niveles normales. No se debe repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas de la administración de un ciclo con carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.

La anemia, aunque frecuente y acumulativa, raramente requiere transfusión.

En pacientes que han recibido tratamiento previo (en particular con cisplatino) o radiación, la gravedad de la mielosupresión y/o la gravedad de la alteración de la función renal están incrementadas. La dosis inicial de carboplatino en estos pacientes debe reducirse de forma adecuada y se han de monitorizar los efectos adversos mediante recuentos hematológicos entre ciclos. Se deben planificar cuidadosamente las dosis y los tiempos de administración de carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores, con el fin de minimizar los efectos adversos.

En caso de toxicidad hematológica grave, pueden ser necesarias medidas de soporte, la administración de antibióticos en infecciones complicadas, transfusiones de sangre, rescate con trasplante autólogo de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica y agentes hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias).

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de quimioterapia concomitante. Los pacientes con una mielosupresión grave y persistente tienen un alto riesgo de complicaciones infecciosas que incluye casos mortales. Se debe interrumpir el tratamiento con carboplatino si aparece cualquiera de estas reacciones adversas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de anemia hemolítica con presencia de anticuerpos séricos inducidos por medicamentos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

Síndrome hemolítico urémico (SHU)

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un efecto secundario amenazante para la vida. Carboplatino debe interrumpirse en cuanto aparezca el primer signo de anemia hemolítica microangiopática, como la disminución rápida de la hemoglobina conjuntamente con trombocitopenia, elevación de bilirrubina sérica, de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre, o de la lactato deshidrogenasa (LDH). La insuficiencia renal puede no ser reversible con la suspensión del tratamiento y es posible que se requiera diálisis.

Leucemia secundaria

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Se han notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielogena aguda (LMA) años después de la terapia con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad veno-oclusiva hepática

Se han notificado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de ellos mortales. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de un funcionamiento hepático anormal o de hipertensión portal que no sean consecuencia obvia de metástasis hepáticas.

Función hepática

No se dispone de suficiente información para recomendar una posología en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se interrumpirá el tratamiento en caso de observarse insuficiencia hepática.

Función renal

Carboplatino se excreta principalmente por orina. Por ello, se habrá de monitorizar la función renal de los pacientes en tratamiento con carboplatino. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible de medida de la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de más larga duración que en pacientes con función renal normal.

A diferencia de cisplatino, carboplatino tiene un bajo potencial nefrotóxico por lo que no es necesaria la hidratación antes y después del tratamiento. A pesar de ello, el tratamiento previo con cisplatino o la administración concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos) puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

Sistema nervioso central/ función auditiva

Durante el tratamiento con carboplatino se aconseja realizar una evaluación neurológica especialmente en pacientes que han recibido tratamiento previo con cisplatino y en pacientes mayores de 65 años.

Carboplatino puede producir ototoxicidad acumulativa. Se deberán realizar audiogramas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo o cuando aparezcan síntomas auditivos. El deterioro clínicamente significativo de la función auditiva puede requerir una modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento. El riesgo de ototoxicidad puede aumentar con la administración concomitante de otros medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos).

La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida de audición de aparición tardía en pacientes pediátricos. En esta población se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Aunque la toxicidad neurológica es generalmente común, moderada y se limita a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino. Se ha de monitorizar a los pacientes y se han de realizar exámenes neurológicos regularmente.

Se han notificado casos de alteraciones visuales en pacientes con insuficiencia renal incluyendo pérdida de visión, tras la administración de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión se recupera totalmente o en elevada proporción, semanas después de la finalización del tratamiento con dosis altas.

Efectos gastrointestinales

Carboplatino puede provocar vómitos. La incidencia y gravedad de los vómitos puede reducirse con la administración de antieméticos antes del tratamiento o mediante la administración del tratamiento con carboplatino en perfusión intravenosa continua durante 24 horas, o mediante la administración fraccionada de la dosis por vía intravenosa repartida en 5 días consecutivos, en lugar de una dosis única. Los inhibidores selectivos de los receptores de la serotonina tipo 3 (por ejemplo, ondansetrón) o las benzamidas sustituidas (por ejemplo, metoclopramida), pueden ser antieméticos efectivos y se puede considerar una terapia combinada en pacientes que experimenten vómitos graves o en pacientes que no respondan al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros compuestos que contienen platino, se han notificado casos de reacciones alérgicas a carboplatino. Por ello, se debe monitorizar al paciente para detectar posibles reacciones anafilactoides y se debe tener disponible el equipo apropiado y la medicación adecuada (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, oxígeno) para el tratamiento de dichas reacciones.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio). El síndrome de Kounis puede desarrollarse en pacientes con y sin factores de riesgo cardíaco, y puede presentarse con una combinación de síntomas cardíacos y alérgicos, o de forma independiente. El vasoespasmo coronario se puede tratar con esteroides y antihistamínicos además del tratamiento con espasmolíticos.

Efecto inmunosupresor/aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo carboplatino, puede provocar infecciones graves o mortales.

En pacientes en tratamiento con carboplatino, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en pacientes tratados con carboplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible tras la interrupción del tratamiento, que evoluciona rápidamente, pudiendo incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. El diagnóstico de la SLPR se basa en la confirmación por pruebas de imagen cerebral, preferentemente Resonancia Magnética.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia posterior a la comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes luego del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Se debe controlar atentamente a los pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT, como los pacientes con un alto índice de proliferación, una elevada carga tumoral y alta sensibilidad a los citotóxicos, y tomar las precauciones necesarias.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estudios que incluían el tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfonamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino, desarrollaron trombocitopenia grave más frecuentemente que pacientes jóvenes.

Debido a que la función renal está disminuida frecuentemente en pacientes ancianos, se ha de considerar la función renal cuando se determine la dosis.

Otros

Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar métodos anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y después del tratamiento con carboplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

No se deben utilizar agujas o equipos que contengan aluminio durante la preparación y administración del medicamento, ya que el aluminio reacciona con carboplatino, causando la formación de precipitado y pérdida de potencia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciban carboplatino y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

A los hombres en edad sexualmente madura tratados con carboplatino se les aconseja utilizar medidas anticonceptivas eficaces y no engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 3 meses después.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Embarazo

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. Se sospecha que el carboplatino causa defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. Tanto los hombres como las mujeres que reciban carboplatino deben ser informados del riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción. Carboplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con carboplatino.

Lactancia

Carboplatino y sus metabolitos activos han sido identificados en la leche materna de madres tratadas. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis o debe interrumpirse el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

La fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con carboplatino. Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento para la preservación de la fertilidad antes del tratamiento con carboplatino.

Puede aparecer supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben terapia antineoplásica y debe advertirse de esta posibilidad a los pacientes que reciben carboplatino. Estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso frecuente de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la evaluación de los efectos de los agentes individuales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, carboplatino puede causar náuseas, vómitos, anomalías en la visión y ototoxicidad, por tanto, se debe advertir a los pacientes del potencial efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas:

La lista se presenta según la clasificación por grupos y sistemas MedDRA, término preferente y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes (> 1/10)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$),

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

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	Término MedDRA
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Tumor maligno secundario relacionado con el tratamiento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico (SHU), anemia hemolítica ^{a,**}
Trastornos del sistema inmunológico ^a	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
	Raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición ^a	No conocida	Deshidratación, anorexia, síndrome de lisis tumoral, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica ^a , parestesia ^a , disminución de los reflejos osteotendinosos ^a , trastorno sensitivo ^a , disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular ^{**} , Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) ^a , encefalopatía
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual ^a , (incluyendo casos raros de pérdida de visión)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*
	No conocida	Insuficiencia cardíaca*, síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica)
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Enfermedad venooclusiva ^{**a}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	Raras	Dermatitis exfoliativa
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis, reacción, extravasación y eritema en el lugar de administración, malestar general
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática anormal, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

* Fatal en <1%, acontecimientos cardiovasculares fatales en <1% incluida insuficiencia cardíaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

** Incluyendo acontecimientos fatales.

^a Ver sección precauciones y advertencias

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia.

Sobredosis

No se han producidos casos de sobredosis durante los ensayos clínicos.

Síntomas

Los síntomas pueden incluir mielosupresión, insuficiencia hepática, renal y auditiva. Se han reportado casos de pacientes que se sentían extremadamente enfermos con diarrea y alopecia con dosis de hasta 1.600 mg/m². El uso de dosis superiores de carboplatino a las recomendadas ha sido asociado a pérdida de la visión.

Manejo

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

No se conoce un antídoto para la sobredosis de carboplatino. Sin embargo, si es preciso, el paciente puede necesitar tratamiento de soporte relacionado con la mielosupresión, la insuficiencia hepática, renal y auditiva.

Interacciones:

El carboplatino puede interactuar con el aluminio formando un precipitado negro. En la preparación o administración del carboplatino no deben usarse agujas, jeringas, catéteres o equipos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino.

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, puede requerir aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR, si se trata al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada.

Uso concomitante no recomendado

- Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo es mayor en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad de base. Utilizar una vacuna inactivada, cuando exista (poliomielitis).

- Fenitoína, fosfenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones (resultantes de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico) o riesgo de toxicidad potenciada o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico (debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína).

Uso concomitante a tener en cuenta

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

- Tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos como antibióticos aminoglucosidos, vancomicina capreomicina y diuréticos pueden aumentar la toxicidad, particularmente en paciente con insuficiencia renal, debido a cambios inducidos por carboplatino en el aclaramiento renal.

- Diuréticos del asa: el uso concomitante de carboplatino con diuréticos del asa debería ser abordado con precaución debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulada.

El tratamiento combinado con otros agentes mielosupresores puede requerir cambios de dosis o reprogramación de las dosis para minimizar los efectos mielosupresores aditivos.

Condición de venta: venta con fórmula médica.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.10 CARBOPLATINO

Radicado : 20261050570 / 20261055708 (2026240000418791)
Fecha : 13-02-2026
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Indicaciones:

Carboplatino es usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20261050570 / 20261055708 (2026240000418791) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para el principio activo CARBOPLATINO, forma farmacéutica: solución inyectable (10 mg/mL). En las indicaciones: *“Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica (niños y adolescentes) con enfermedad en recaída, refractariedad, o rescate como componente del esquema de quimioterapia ICE (ifosfamida–carboplatino–etopósido). y Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica en la fase de quimioterapia de rescate (reinducción) previa a consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT)”*.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20261050570 / 20261055708 (2026240000418791) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) para carboplatino solución inyectable (10 mg/mL). en la indicación *“Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica (niños y adolescentes) con enfermedad en recaída, refractariedad, o rescate como componente del esquema de quimioterapia ICE (ifosfamida–carboplatino–etopósido).*

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

y Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica en la fase de quimioterapia de rescate (reinducción) previa a consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT)”.

Carboplatino tiene las siguientes indicaciones aprobadas en Colombia:

Carboplatino es usado en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado, cáncer de células pequeñas de pulmón, cáncer de células no pequeñas de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer genitourinario, particularmente en testículos, cáncer de vejiga y cervical.

Como soportes, el interesado allega información proveniente de guías clínicas nacionales e internacionales, revisiones de literatura y un estudio clínico. Así, el estudio retrospectivo de Mahdy *et al.* (2023) demostró que, en pacientes con linfoma de Hodgkin recidivante o refractario, el régimen ICE (ifosfamida + carboplatino + etopósido) presentó una mejor tasa de respuesta general y supervivencia libre de eventos (SSE), pero mayor toxicidad que el régimen de gemcitabina y vinorelbina (GV); sin embargo, la supervivencia global (SG) y la mortalidad fueron similares entre los dos regímenes (ICE y GV).

A su vez, Daw (2011) y Harker-Murray *et al.* (2014) contextualizan el papel de ICE dentro del abordaje secuenciado del LH R/R pediátrico, en estrategias orientadas a lograr quimiosensibilidad y definir intensidad terapéutica bajo modelos PET-adaptados.

Como parte de la revisión en guías o protocolos de manejo clínico, referencia que, dentro de las recomendaciones del Grupo de Linfoma de Hodgkin Pediátrico de EuroNet (2020) se reconoce a ICE como uno de los esquemas de quimioterapia de dosis convencional (Standard Dose Chemotherapy, SDCT) para la primera recaída, reportando tasas de respuesta global cercanas al 88%. Así mismo, el PDQ-NCI describe al esquema ICE como uno de los regímenes estándar de segunda línea para niños y adolescentes con LH refractario o en recaída.

Analizada la información allegada y a la luz del estado del arte, la sala justifica la inclusión de carboplatino para el tratamiento de pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario.

Revisada la solicitud allegada la Sala encuentra que Carboplatino ha sido utilizado a nivel global en uso por fuera de etiqueta para el tratamiento de población pediátrica con linfoma de Hodgkin, fruto de esto existe evidencia de la actividad antitumoral de Carboplatino en esta indicación y que evidencia de baja certeza sugiere efecto en respuesta completa con el perfil de seguridad conocido del Carboplatino, por lo anterior, en el marco del artículo 39 de la Resolución 740 de 2024, la Sala recomienda incluir en el listado UNIRS a Carboplatino solución inyectable (10 mg/mL) en la indicación así: ***“Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población***

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

pediátrica (niños y adolescentes) con enfermedad en recaída, refractariedad, o rescate como componente del esquema de quimioterapia ICE (ifosfamida–carboplatino–etopósido). Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica en la fase de quimioterapia de rescate (reinducción) previa a consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT)”.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información así:

Indicaciones:

Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica (niños y adolescentes) con enfermedad en recaída, refractariedad, o rescate como componente del esquema de quimioterapia ICE (ifosfamida–carboplatino–etopósido).

Carboplatino para el tratamiento del linfoma de Hodgkin en población pediátrica en la fase de quimioterapia de rescate (reinducción) previa a consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT).

Dosificación y grupo etario:

Paciente pediátrico.

Dosis habitual (una de las siguientes estrategias, según protocolo):

400 mg/m², dosis única por ciclo o AUC 5–6, calculada mediante fórmula de Calvert y ajustada a función renal.

Día de administración: habitualmente día 2 del ciclo

Vía de administración: intravenosa

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros compuestos que contengan platino o a alguno de los componentes del producto.
- Pacientes con insuficiencia renal grave preexistente (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) a no ser que a juicio del médico los potenciales beneficios del tratamiento superen los riesgos.
- Pacientes con mielosupresión grave.
- Pacientes con tumores con sangrado significativo.
- Tratamiento concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.
- Lactancia.

Precauciones y advertencias:

Carboplatino debe administrarse solamente bajo supervisión constante de médicos experimentados en la terapia con citotóxicos y sólo cuando el beneficio potencial del

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

tratamiento con carboplatino supere los posibles riesgos. Debe disponerse de las instalaciones apropiadas para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones.

Debe realizarse una estrecha monitorización de la toxicidad, especialmente en los casos en los que se administren altas dosis del fármaco. Carboplatino es un fármaco altamente tóxico con un margen terapéutico estrecho y su efecto terapéutico generalmente estará asociado a alguna evidencia de toxicidad. Se han de realizar regularmente, recuentos hematológicos y análisis de la función hepática y renal. Se ha de discontinuar el tratamiento si se observa mielosupresión anormal o función renal o hepática anormal.

Toxicidad hematológica

La mielosupresión (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dosis-dependiente y es el efecto tóxico limitante de la dosis de carboplatino.

Se realizarán recuentos periódicos (habitualmente semanales) de sangre periférica en pacientes en tratamiento con carboplatino y en caso de toxicidad se realizarán estos recuentos hasta la recuperación de los valores normales.

Los valores más bajos (nadir) se alcanzan el día 21 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino como agente único y el día 15 (como mediana) en pacientes que reciben carboplatino en combinación con otros agentes quimioterápicos. En general, no se deben repetir los ciclos de carboplatino como agente único, hasta que los recuentos de leucocitos, neutrófilos y plaquetas hayan recuperado niveles normales. No se debe repetir el tratamiento hasta pasadas 4 semanas de la administración de un ciclo con carboplatino y/o hasta que el recuento de neutrófilos sea de al menos 2.000 células/mm³ y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm³.

La anemia, aunque frecuente y acumulativa, raramente requiere transfusión.

En pacientes que han recibido tratamiento previo (en particular con cisplatino) o radiación, la gravedad de la mielosupresión y/o la gravedad de la alteración de la función renal están incrementadas. La dosis inicial de carboplatino en estos pacientes debe reducirse de forma adecuada y se han de monitorizar los efectos adversos mediante recuentos hematológicos entre ciclos. Se deben planificar cuidadosamente las dosis y los tiempos de administración de carboplatino en combinación con otros fármacos mielosupresores, con el fin de minimizar los efectos adversos.

En caso de toxicidad hematológica grave, pueden ser necesarias medidas de soporte, la administración de antibióticos en infecciones complicadas, transfusiones de sangre, rescate con trasplante autólogo de médula ósea, trasplante de células madre de sangre periférica y agentes hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias).

Los efectos mielosupresores pueden ser aditivos a los de quimioterapia concomitante. Los pacientes con una mielosupresión grave y persistente tienen un alto riesgo de

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

complicaciones infecciosas que incluye casos mortales. Se debe interrumpir el tratamiento con carboplatino si aparece cualquiera de estas reacciones adversas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se han notificado casos de anemia hemolítica con presencia de anticuerpos séricos inducidos por medicamentos en pacientes tratados con carboplatino. Este acontecimiento puede ser mortal.

Síndrome hemolítico urémico (SHU)

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un efecto secundario amenazante para la vida. Carboplatino debe interrumpirse en cuanto aparezca el primer signo de anemia hemolítica microangiopática, como la disminución rápida de la hemoglobina conjuntamente con trombocitopenia, elevación de bilirrubina sérica, de la creatinina sérica, del nitrógeno ureico en sangre, o de la lactato deshidrogenasa (LDH). La insuficiencia renal puede no ser reversible con la suspensión del tratamiento y es posible que se requiera diálisis.

Leucemia secundaria

Se han notificado leucemia promielocítica aguda y síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA) años después de la terapia con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad veno-oclusiva hepática

Se han notificado casos de enfermedad veno-oclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal), algunos de ellos mortales. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de un funcionamiento hepático anormal o de hipertensión portal que no sean consecuencia obvia de metástasis hepáticas.

Función hepática

No se dispone de suficiente información para recomendar una posología en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se interrumpirá el tratamiento en caso de observarse insuficiencia hepática.

Función renal

Carboplatino se excreta principalmente por orina. Por ello, se habrá de monitorizar la función renal de los pacientes en tratamiento con carboplatino. El aclaramiento de creatinina ha demostrado ser el parámetro más sensible de medida de la función renal en los pacientes que reciben carboplatino. En pacientes con insuficiencia renal, el efecto de carboplatino en el sistema hematopoyético es más pronunciado y de más larga duración que en pacientes con función renal normal.

A diferencia de cisplatino, carboplatino tiene un bajo potencial nefrotóxico por lo que no es necesaria la hidratación antes y después del tratamiento. A pesar de ello, el tratamiento previo con cisplatino o la administración concomitante con otros

medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos) puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

Sistema nervioso central/ función auditiva

Durante el tratamiento con carboplatino se aconseja realizar una evaluación neurológica especialmente en pacientes que han recibido tratamiento previo con cisplatino y en pacientes mayores de 65 años.

Carboplatino puede producir ototoxicidad acumulativa. Se deberán realizar audiogramas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo o cuando aparezcan síntomas auditivos. El deterioro clínicamente significativo de la función auditiva puede requerir una modificación de la dosis o la interrupción del tratamiento. El riesgo de ototoxicidad puede aumentar con la administración concomitante de otros medicamentos ototóxicos (p. ej., aminoglucósidos).

La ototoxicidad puede ser más pronunciada en niños. Se han notificado casos de pérdida de audición de aparición tardía en pacientes pediátricos. En esta población se recomienda un seguimiento audiométrico a largo plazo.

Aunque la toxicidad neurológica es generalmente común, moderada y se limita a parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos, su frecuencia aumenta en pacientes mayores de 65 años y/o en pacientes tratados previamente con cisplatino. Se ha de monitorizar a los pacientes y se han de realizar exámenes neurológicos regularmente.

Se han notificado casos de alteraciones visuales en pacientes con insuficiencia renal incluyendo pérdida de visión, tras la administración de carboplatino a dosis mayores a las recomendadas. La visión se recupera totalmente o en elevada proporción, semanas después de la finalización del tratamiento con dosis altas.

Efectos gastrointestinales

Carboplatino puede provocar vómitos. La incidencia y gravedad de los vómitos puede reducirse con la administración de antieméticos antes del tratamiento o mediante la administración del tratamiento con carboplatino en perfusión intravenosa continua durante 24 horas, o mediante la administración fraccionada de la dosis por vía intravenosa repartida en 5 días consecutivos, en lugar de una dosis única. Los inhibidores selectivos de los receptores de la serotonina tipo 3 (por ejemplo, ondansetrón) o las benzamidas sustituidas (por ejemplo, metoclopramida), pueden ser antieméticos efectivos y se puede considerar una terapia combinada en pacientes que experimenten vómitos graves o en pacientes que no respondan al tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Al igual que con otros compuestos que contienen platino, se han notificado casos de reacciones alérgicas a carboplatino. Por ello, se debe monitorizar al paciente para

detectar posibles reacciones anafilactoides y se debe tener disponible el equipo apropiado y la medicación adecuada (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, adrenalina, oxígeno) para el tratamiento de dichas reacciones.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio). El síndrome de Kounis puede desarrollarse en pacientes con y sin factores de riesgo cardíaco, y puede presentarse con una combinación de síntomas cardíacos y alérgicos, o de forma independiente. El vasoespasmo coronario se puede tratar con esteroides y antihistamínicos además del tratamiento con espasmolíticos.

Efecto inmunosupresor/aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones

La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos incluyendo carboplatino, puede provocar infecciones graves o mortales.

En pacientes en tratamiento con carboplatino, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas aunque la respuesta puede verse disminuida.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han notificado casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) en pacientes tratados con carboplatino en combinación con quimioterapia. El SLPR es una afección neurológica rara, reversible tras la interrupción del tratamiento, que evoluciona rápidamente, pudiendo incluir convulsiones, hipertensión, cefalea, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. El diagnóstico de la SLPR se basa en la confirmación por pruebas de imagen cerebral, preferentemente Resonancia Magnética.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En la experiencia posterior a la comercialización se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes luego del uso de carboplatino solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Se debe controlar atentamente a los pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT, como los pacientes con un alto índice de proliferación, una elevada carga tumoral y alta sensibilidad a los citotóxicos, y tomar las precauciones necesarias.

Uso en pacientes de edad avanzada

Estudios que incluían el tratamiento combinado con carboplatino y ciclofosfonamida, los pacientes ancianos tratados con carboplatino, desarrollaron trombocitopenia grave más frecuentemente que pacientes jóvenes.

Debido a que la función renal está disminuida frecuentemente en pacientes ancianos, se ha de considerar la función renal cuando se determine la dosis.

Otros

Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar métodos anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y después del tratamiento con carboplatino. Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento.

No se deben utilizar agujas o equipos que contengan aluminio durante la preparación y administración del medicamento, ya que el aluminio reacciona con carboplatino, causando la formación de precipitado y pérdida de potencia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciban carboplatino y que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carboplatino y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

A los hombres en edad sexualmente madura tratados con carboplatino se les aconseja utilizar medidas anticonceptivas eficaces y no engendrar un hijo durante el tratamiento y hasta 3 meses después.

Embarazo

No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. Se sospecha que el carboplatino causa defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo. Tanto los hombres como las mujeres que reciban carboplatino deben ser informados del riesgo potencial de efectos adversos sobre la reproducción. Carboplatino no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el estado clínico de la mujer requiera el tratamiento con carboplatino.

Lactancia

Carboplatino y sus metabolitos activos han sido identificados en la leche materna de madres tratadas. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento y durante 1 mes después de la última dosis o debe interrumpirse el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

La fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con carboplatino. Tanto los hombres como las mujeres deben buscar asesoramiento para la preservación de la fertilidad antes del tratamiento con carboplatino.

Puede aparecer supresión gonadal resultante en amenorrea o azoospermia en pacientes que reciben terapia antineoplásica y debe advertirse de esta posibilidad a los pacientes que reciben carboplatino. Estos efectos parecen estar relacionados con la

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

dosis y duración del tratamiento y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de deterioro de la función testicular u ovárica se complica por el uso frecuente de combinaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la evaluación de los efectos de los agentes individuales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, carboplatino puede causar náuseas, vómitos, anomalías en la visión y ototoxicidad, por tanto, se debe advertir a los pacientes del potencial efecto de estos acontecimientos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas:

La lista se presenta según la clasificación por grupos y sistemas MedDRA, término preferente y la frecuencia utilizando las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($> 1/10$)

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

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

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

Muy raras ($< 1/10.000$),

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

Clasificación por grupos y sistemas	Frecuencia	Término MedDRA
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	No conocida	Tumor maligno secundario relacionado con el tratamiento
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones*
	No conocida	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia
	Frecuentes	Hemorragia*
	No conocida	Insuficiencia de médula ósea, neutropenia febril, síndrome hemolítico-urémico (SHU), anemia hemolítica ^{*,**}
Trastornos del sistema inmunológico ^a	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacción de tipo anafilactoide
	Raras	Angioedema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición ^a	No conocida	Deshidratación, anorexia, síndrome de lisis tumoral, hiponatremia

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica ^a , parestesia ^a , disminución de los reflejos osteotendinosos ^a , trastorno sensitivo ^a , disgeusia
	No conocida	Accidente cerebrovascular ^{**} , Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) ^a , encefalopatía
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastorno visual ^a , (incluyendo casos raros de pérdida de visión)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Ototoxicidad
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Trastorno cardiovascular*
	No conocida	Insuficiencia cardíaca*, síndrome de Kounis (angina alérgica vasoespástica)
Trastornos vasculares	No conocida	Embolismo*, hipertensión, hipotensión
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Enfermedad venooclusiva ^{**a}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial, broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal
	Frecuentes	Diarrea, estreñimiento, trastorno de la membrana mucosa
	No conocida	Estomatitis, pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia, trastornos de la piel
	Raras	Dermatitis exfoliativa
	No conocida	Urticaria, rash, eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Trastornos musculoesqueléticos
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastorno urogenital
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia
	No conocida	Necrosis, reacción, extravasación y eritema en el lugar de administración, malestar general
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aclaramiento renal de creatinina disminuido, aumento de urea en sangre, aumento de fosfatasa alcalina en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, pruebas de función hepática anormal, disminución de sodio en sangre, disminución de potasio en sangre, disminución de calcio en sangre, disminución de magnesio en sangre.
	Frecuentes	Aumento de bilirrubina en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico en sangre

* Fatal en <1%, acontecimientos cardiovasculares fatales en <1% incluida insuficiencia cardíaca, embolismo y accidente cerebrovascular combinado.

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

**** Incluyendo acontecimientos fatales.**

^a Ver sección precauciones y advertencias

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema de Farmacovigilancia.

Sobredosis

No se han producidos casos de sobredosis durante los ensayos clínicos.

Síntomas

Los síntomas pueden incluir mielosupresión, insuficiencia hepática, renal y auditiva. Se han reportado casos de pacientes que se sentían extremadamente enfermos con diarrea y alopecia con dosis de hasta 1.600 mg/m². El uso de dosis superiores de carboplatino a las recomendadas ha sido asociado a pérdida de la visión.

Manejo

No se conoce un antídoto para la sobredosis de carboplatino. Sin embargo, si es preciso, el paciente puede necesitar tratamiento de soporte relacionado con la mielosupresión, la insuficiencia hepática, renal y auditiva.

Interacciones:

El carboplatino puede interaccionar con el aluminio formando un precipitado negro. En la preparación o administración del carboplatino no deben usarse agujas, jeringas, catéteres o equipos intravenosos que contengan piezas de aluminio que puedan entrar en contacto con el carboplatino.

Debido al aumento del riesgo trombótico en el caso de enfermedades tumorales, el uso del tratamiento anticoagulante es frecuente. La alta variabilidad intra-individual de la coagulabilidad durante las enfermedades, y la posibilidad de interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia contra el cáncer, puede requerir aumentar la frecuencia del control de la monitorización del INR, si se trata al paciente con anticoagulantes orales.

Uso concomitante contraindicado

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad mortal generalizada.

Uso concomitante no recomendado

- Vacunas vivas atenuadas (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal. Este riesgo es mayor en sujetos que ya están inmunosuprimidos por su enfermedad de base. Utilizar una vacuna inactivada, cuando exista (poliomielitis).

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

- Fenitoína, fosfenitoína: riesgo de exacerbación de las convulsiones (resultantes de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por el fármaco citotóxico) o riesgo de toxicidad potenciada o pérdida de eficacia del medicamento citotóxico (debido al aumento del metabolismo hepático por fenitoína).

Uso concomitante a tener en cuenta

- Ciclosporina (y por extrapolación tacrolimus y sirolimus): Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

- Tratamiento concomitante con medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos como antibióticos aminoglucosidos, vancomicina capreomicina y diuréticos pueden aumentar la toxicidad, particularmente en paciente con insuficiencia renal, debido a cambios inducidos por carboplatino en el aclaramiento renal.

- Diuréticos del asa: el uso concomitante de carboplatino con diuréticos del asa debería ser abordado con precaución debido a la nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulada.

El tratamiento combinado con otros agentes mielosupresores puede requerir cambios de dosis o reprogramación de las dosis para minimizar los efectos mielosupresores aditivos.

Condición de venta: venta con fórmula médica.

Finalmente, la Sala se permite recordar a los diferentes actores involucrados en los procesos del Uso No Incluido en Registro Sanitario (UNIRS) la importancia de registrar información de manera prospectiva sobre el uso, efectividad y eventos adversos de los UNIRS aprobados, información necesaria para la evaluación periódica de estas aprobaciones; en el marco de lo definido en los artículos 38 y 39 de la Resolución 740 de 2024.

3.9.11 MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DECLARADOS ESENCIALES POR LA OMS

Radicado : 20251314480 / 20252059817 (2025240003063341)

Fecha : 21-10-2025

Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia.

Solicitud: Mediante Radicado No. 20251314480 / 20252059817 (2025240003063341) el Ministerio de Salud y Protección Social, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación del Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de 27 indicaciones para 13 principios activos usados como

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DECLARADOS ESENCIALES POR LA OMS.

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACION UNIRS AUTORIZADA
Arsénico trióxido 1mg/1ml solución inyectable	Tratamiento de primera línea en LPA aguda en población pediátrica
Bleomicina 15 UI Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.	Tumores germinales en población pediátrica
Carboplatino 10mg/1ml Solución inyectable	Tumor de Wilms en población pediátrica, Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica, Retinoblastoma en población pediátrica, Tumores germinales en población pediátrica y Sarcomas en población pediátrica
Ciclofosfamida monohidrato 1gr Polvo para reconstituir a solución inyectable.	Leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica
Ciclofosfamida 50mg Tableta recubierta	Leucemia linfocítica aguda en población pediátrica
Ciclofosfamida 500mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Leucemia linfocítica aguda en población pediátrica
Cisplatino 1mg/1ml Solución inyectable	Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica y Sarcomas en población pediátrica
Citarabina 20mg/1ml Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 50mg/1ml Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 1000mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 100mg Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 100mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 500 mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Etopósido 20mg/1mL Solución inyectable	Leucemia linfocítica aguda en población pediátrica, Sarcomas de tejidos blandos en población pediátrica, Tumores germinales en población pediátrica, Tumor de Wilms en población pediátrica, Sarcomas óseos en población pediátrica y Retinoblastoma en población pediátrica
Fluorouracilo 50mg/1ml Solución inyectable	Cáncer de cabeza y cuello en población pediátrica
Mercaptopurina 50mg Tableta	Histiocitosis en población pediátrica
Metotrexato 25mg solución inyectable	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica,

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

			linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato inyectable	100mg/1ml	Solución	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato 500mg	Solución inyectable		Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato 2,5mg	Tableta		Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato 50mg	Solución inyectable		Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Paclitaxel 100mg	Solución inyectable		Tumores germinales en población pediátrica
Paclitaxel 6mg/1ml	Solución inyectable		Tumores germinales en población pediátrica
Vinblastina sulfato 10mg	Polvo para reconstituir a solución inyectable		Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica
Vincristina sulfato 1 mg/1 ml	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable		Histiocitosis en población pediátrica y Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica
Vincristina sulfato 1 mg/1 ml	Solución inyectable		Histiocitosis en población pediátrica y Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251314480 / 20252059817 (2025240003063341) se presenta solicitud de inclusión en listado de Uso No Incluido en el Registro Sanitario (UNIRS) de 27 indicaciones para 13 principios activos usados como **MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS DECLARADOS ESENCIALES POR LA OMS.**

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACION UNIRS AUTORIZADA
Arsénico trióxido 1mg/1ml solución inyectable	Tratamiento de primera línea en LPA aguda en población pediátrica
Bleomicina 15 UI Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.	Tumores germinales en población pediátrica
Carboplatino 10mg/1ml Solución inyectable	Tumor de Wilms en población pediátrica, Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica, Retinoblastoma en población pediátrica, Tumores germinales en población pediátrica y Sarcomas en población pediátrica
Ciclofosfamida monohidrato 1gr Polvo para reconstituir a solución inyectable.	Leucemia linfoblástica aguda en población pediátrica
Ciclofosfamida 50mg Tableta recubierta	Leucemia linfocítica aguda en población pediátrica
Ciclofosfamida 500mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Leucemia linfocítica aguda en población pediátrica
Cisplatino 1mg/1ml Solución inyectable	Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica y Sarcomas en población pediátrica
Citarabina 20mg/1ml Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 50mg/1ml Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 1000mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 100mg Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 100mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Citarabina 500 mg Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica
Etopósido 20mg/1mL Solución inyectable	Leucemia linfocítica aguda en población pediátrica, Sarcomas de tejidos blandos en población pediátrica, Tumores germinales en población pediátrica, Tumor de Wilms en población pediátrica, Sarcomas óseos en población pediátrica y Retinoblastoma en población pediátrica
Fluorouracilo 50mg/1ml Solución inyectable	Cáncer de cabeza y cuello en población pediátrica
Mercaptopurina 50mg Tableta	Histiocitosis en población pediátrica
Metotrexato 25mg solución inyectable	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica,

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

			linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato	100mg/1ml	Solución inyectable	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato	500mg	Solución inyectable	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato	2,5mg	Tableta	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Metotrexato	50mg	Solución inyectable	Osteosarcoma en población pediátrica, linfoma Burkitt en población pediátrica, linfoma linfoblástico en población pediátrica y linfoma de células grandes anaplásicas en población pediátrica
Paclitaxel	100mg	Solución inyectable	Tumores germinales en población pediátrica
Paclitaxel	6mg/1ml	Solución inyectable	Tumores germinales en población pediátrica
Vinblastina sulfato	10mg	Polvo para reconstituir a solución inyectable	Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica
Vincristina sulfato	1 mg/1 ml	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica y Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica
Vincristina sulfato	1 mg/1 ml	Solución inyectable	Histiocitosis en población pediátrica y Tumores de sistema nervioso central en población pediátrica

La Sala encuentra que la solicitud se basa en el concepto de Reliance enmarcado en el cumplimiento de las buenas prácticas regulatorias así:

a) *Reliance*: (Anexo 10 de la OMS, publicado en el Informe No. 55 del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (WHO Technical Report Series No. 1033, 2021)) (1). Este anexo en su numeral 6. *Principios de las buenas prácticas de utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones*,

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

cita: “Al elaborar una estrategia sobre La utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones en materia de funciones y actividades regulatorias, una ARN debe tener en cuenta las necesidades y las características de los sistemas nacionales de salud y de regulación. En la decisión de aplicar esta estrategia se debe considerar la capacidad existente, las necesidades del sistema regulatorio, la disponibilidad de una autoridad a la cual pueda recurrir con confianza la ARN y la forma en que la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones podría complementar las capacidades para aumentar la eficiencia y hacer un uso óptimo de los recursos. Este enfoque no es una forma menor de fiscalización regulatoria, sino una estrategia encaminada a utilizar de la mejor manera los recursos disponibles en cualquier entorno. Se permitirá así la asignación de recursos a otras funciones regulatorias, como la vigilancia y las actividades posteriores a la autorización, y con ello se mejora la eficacia de la fiscalización regulatoria local. Además, la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones puede llevar a adoptar decisiones más fundamentadas en la evidencia y de mejor calidad.”, de igual forma en el numeral 6.2. soberanía en materia de adopción de decisiones, cita: “La decisión de utilizar las decisiones regulatorias de otras jurisdicciones y sobre cuál es la mejor manera de hacerlo recae en la autoridad regulatoria nacional de salud. Esta decisión no implica dependencia; no significa que un organismo establece una subcontratación externa para la adopción de sus decisiones o su responsabilidad. Al utilizarse las decisiones regulatorias de otras jurisdicciones en la práctica diaria, las ARN conservan su independencia, soberanía y rendición de cuentas en lo que se refiere a la adopción de decisiones regulatorias”.

b) Buenas prácticas regulatorias en la regulación de productos médicos (Anexo 11 de la OMS, publicado en el Informe No. 55 del Comité de Expertos en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas (WHO Technical Report Series No. 1033, 2021)) (2), este anexo en su numeral 8.4. Imparcialidad, cita: “Todas las partes reguladas deben recibir un trato equitativo, justo e imparcial. Los instrumentos regulatorios tienen que redactarse de manera que las actividades regulatorias y las decisiones adoptadas sobre la base de dichos instrumentos sean legítimas, fundamentadas en la evidencia y éticas. Los órganos públicos y privados y las entidades nacionales y extranjeras deben regularse equitativamente, con los mismos principios y en el mismo marco, con el fin de garantizar la neutralidad competitiva. La autoridad regulatoria tiene que operar con imparcialidad, ejerciendo sus funciones de manera independiente de las entidades reguladas (véase el apartado 8.3 Independencia). Este principio se extiende a los investigadores y otros expertos que conforman los comités científicos consultivos que formulan recomendaciones a la autoridad regulatoria sobre la política regulatoria o la autorización de productos médicos. Es

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

indispensable completar y examinar las declaraciones de intereses, y deben definirse las normas para que se retiren en caso de conflicto antes de los debates a fin de mantener la integridad e imparcialidad del comité y sus recomendaciones. (...). Las actividades y decisiones regulatorias deben basarse en la ciencia y la evidencia y ser previsibles. (...). Los reguladores deben evitar influencia real o percibida y ser abiertos y transparentes acerca de sus decisiones y su proceso de toma de decisiones. La base científica y técnica de la fiscalización regulatoria debe ser objetiva y accesible. Las consultas públicas y la transparencia durante todo el proceso de toma de decisiones deberían garantizar la imparcialidad, mejores resultados regulatorios y una mayor confianza del público en la utilización de los productos regulados.

Asimismo, una vez revisadas todas las fuentes bibliográficas reportadas en este trabajo, se observa que las indicaciones propuestas se encuentran autorizadas por la OMS y que el uso en Colombia de los medicamentos evaluados, se encuentra soportado por organizaciones científicas como el COG (*Children's Oncology Group*, por su sigla en inglés) y el SIOP (*International Society of Paediatric Oncology*, por su sigla en inglés), estas son dos de las organizaciones científicas más importantes en oncología pediátrica. El COG es un grupo cooperativo de investigación clínica principalmente en Norteamérica, siendo el mayor consorcio mundial de investigación clínica en cáncer pediátrico, apoyado por el *National Cancer Institute* (NCI) de EE. UU (1-2), cuyo objetivo es conducir ensayos clínicos para mejorar la prevención, diagnóstico, tratamiento y supervivencia de niños y adolescentes con cáncer, su alcance incluye a más de 200 centros en EE. UU., Canadá, Europa, Australia y Nueva Zelanda y con un impacto con más de 7,500 expertos y cerca de 100 ensayos clínicos activos en cualquier momento (2), mientras que el SIOP es una sociedad internacional multidisciplinaria dedicada al cáncer infantil y adolescente, fundada en 1969 en París, dedicada exclusivamente al cáncer pediátrico y adolescente (3-4), cuyo objetivo es mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes mediante investigación, educación, formación y defensa global, su alcance incluye a más de 3,000 miembros en todo el mundo, incluyendo médicos, enfermeras, científicos y otros profesionales de la salud (3) y su visión se centra en el “*No Child Should Die of Cancer*” (Ningún niño debería morir de cáncer), con programas de colaboración y apoyo a comunidades en países en desarrollo (4).

La Sala concluye que se encontraron las indicaciones incluidas en la 10ma lista de la OMS (Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños), se realizó la revisión en agencias de referencia, encontrándose que algunas indicaciones son por fuera de etiqueta (*off label*), sin embargo, conforme al procedimiento establecido por el artículo 38 de la Resolución 740 del 2024, el cual indica: “...*Nominación, evaluación y aprobación de usos no incluidos en el registro sanitario. El Ministerio de Salud y*

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte

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

ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

www.invima.gov.co



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

Protección Social por iniciativa propia o a solicitud de las sociedades científicas, reportara al INVIMA los usos no incluidos en los registros sanitarios de los medicamentos que considere necesarios para salvaguardar la vida y salud de los pacientes, adjuntando la evidencia científica que soporte la eficacia o efectividad y seguridad del uso no incluido en el registro, según lo disponen los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014, según sea el caso, o las normas que los modifiquen o sustituyan. El INVIMA realizará la evaluación de seguridad y eficacia o efectividad, mediante evaluación farmacológica, para el uso no incluido en el registro sanitario. Si este encuentra que el uso es seguro y eficaz o efectivo, iniciará un proceso de revisión de oficio al registro sanitario de medicamentos con el mismo principio activo, en los términos previstos en el artículo 101 del Decreto 677 de 1995 y demás normas aplicables, con el fin de incluir el nuevo uso en el registro sanitario y de esta manera poder financiarlo con recursos públicos.”, por lo tanto se requiere que se allegue la documentación completa, incluido lo referente a dosificación y grupo etario, ya que el listado OMS mencionado no hace referencia a estos ítems que son relevantes por seguridad del paciente, es decir, no sólo se deben tener en cuenta los aspectos de eficacia comprobado en una indicación que presentan las guías, sino también los de seguridad, basados en la Guía Para la Presentación de Evaluación Farmacológica para Usos no Incluidos en Registros Sanitarios (UNIRS)- ASS-RSA-GU68 y procedimiento de evaluación farmacológica, se requiere que se allegue la información pertinente de los apartados de la información farmacológica: indicaciones precisas, grupo etario, posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones.

Siendo las 16:00 del día 20 de marzo de 2026, 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

Acta No. 03 de 2026 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V04 2025-11-20

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

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

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual