

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
BIOLÓGICOS**

**ACTA No. 60**

**SESIÓN ORDINARIA – PRESENCIAL**

**21 DE NOVIEMBRE DE 2012**

**ORDEN DEL DÍA**

1. **VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
2. **REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
3. **TEMAS A TRATAR**
  - 3.1. **EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS**
    - 3.1.4. **NUEVA ASOCIACIÓN**
    - 3.1.5. **NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
    - 3.1.6. **NUEVA CONCENTRACIÓN**
  - 3.2. **ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS**
4. **REVISIÓN Y DISCUSIÓN DE ASPECTOS NORMATIVOS  
INSTITUCIONALES**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión

Revisora, en la Sala de Juntas de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro  
Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dra. Olga Clemencia Buriticá Arboleda  
Dra. Olga Lucía Melo Trujillo  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón

Secretaria Ejecutiva:  
Dra. Nelly Herrera Parra

## 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No aplica

## 3. TEMAS A TRATAR

### 3.1 EVALUACIONES FARMACOLÓGICAS

#### 3.1.4. NUEVA ASOCIACIÓN

##### 3.1.4.1. ZOFITOR

Expediente : 20052949  
Radicado : 2012105563  
Fecha : 2012/09/06  
Interesado : Rimsa Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene losartán potásico 50 mg + simvastatina 20 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones: Para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial leve a moderada con trastorno asociado a dislipidemia.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en sujetos con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Enfermedad hepática activa o aumento persistente inexplicable de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Hipersensibilidad: Angioedema

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico: Los pacientes que tienen disminuido el volumen intravascular (por ejemplo, los tratados con dosis altas de diuréticos) pueden presentar síntomas de hipotensión. Se deben corregir esos trastornos antes de administrar Losartán, o se debe utilizar una dosificación inicial menor.

El desequilibrio de electrolitos es común en pacientes con daño renal, con o sin diabetes, y debe ser controlado. En un estudio clínico realizado en pacientes con diabetes tipo 2 con proteinuria, la incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con Losartán respecto al grupo placebo; sin embargo, pocos pacientes suspendieron el tratamiento debido a hiperpotasemia.

Deterioro de la función hepática: Basándose en los datos farmacocinéticos que demuestran un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de Losartán en los pacientes cirróticos, se debe considerar el empleo de una dosificación menor en los pacientes con antecedentes de deterioro hepático.

Deterioro de la función renal: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles se han reportado cambios en la función renal, incluyendo insuficiencia renal; estos cambios pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la úrea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único.

Se han reportado efectos similares con Losartán, los cuales pueden ser reversibles al suspender el tratamiento.

Empleo en pacientes de edad avanzada: En los estudios clínicos no hubo ninguna diferencia relacionada con la edad en la eficacia o la seguridad del Losartán.

Empleo en niños: No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o a quienes se les aumenta la dosis, deben ser advertidos sobre el riesgo de miopatía e indicarles que informen enseguida si sienten dolor, hiperestesia o debilidad musculares inexplicables. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse si

se diagnostica o sospecha miopatía. La presencia de estos síntomas y/o aumentos de los niveles de cinasa de la creatinina mayores de 10 el LSN indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando los pacientes suspendieron enseguida el tratamiento, se resolvieron los síntomas musculares y los niveles de cinasa de la creatinina. Puede considerarse determinar periódicamente los niveles de cinasa de la creatinina en pacientes que inician o a quienes se les aumenta la dosis de simvastatina, aunque ello no asegura que se prevenga el desarrollo de miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiolisis con el tratamiento con simvastatina han tenido historial médico complicado, incluyendo insuficiencia renal usualmente secundaria a diabetes mellitus de larga evolución. Tales pacientes requieren una vigilancia estrecha. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse temporalmente pocos días antes de una cirugía mayor electiva y cuando cualquier cirugía o condición médica acontezca.

Efectos hepáticos: En los estudios clínicos, unos cuantos de los pacientes adultos que recibieron simvastatina presentaron aumentos marcados y persistentes de las transaminasas séricas (hasta más del triple del límite superior de los valores normales). Cuando se interrumpió o se suspendió la administración del medicamento, generalmente las concentraciones de las transaminasas disminuyeron lentamente hasta sus valores anteriores al tratamiento. Los aumentos de las transaminasas no se asociaron con ictericia ni con ningún otro síntoma o signo.

No hubo ningún indicio de hipersensibilidad. Algunos de esos pacientes tenían pruebas de funcionamiento hepático (PFH) anormales antes del tratamiento con simvastatina y/o consumían cantidades considerables de alcohol.

En el estudio escandinavo de supervivencia con simvastatina el número de pacientes con más de un aumento de las transaminasas tres veces superior al valor límite normal, no fue significativamente diferente entre los grupos de simvastatina y de placebo (14 [0.7%] contra 12 [0.6%]). La frecuencia de un solo aumento de la alanina-aminotransferasa tres veces superior al límite de lo normal fue significativamente mayor en el grupo de simvastatina en el primer año del estudio (20 contra 8,  $p = 0.023$ ), pero no lo fue posteriormente. Ocho pacientes discontinuaron el tratamiento en el grupo con simvastatina ( $n = 2,221$ ) debido a aumentos en las transaminasas y cinco en el grupo del placebo ( $n = 2,223$ ). De los 1,986 pacientes que tenían pruebas normales de la función hepática al inicio del 4S, que tuvo una duración promedio de 5.4 años, solamente ocho (0.4%) pacientes que recibieron simvastatina presentaron aumentos consecutivos en la función hepática mayores a tres veces el límite superior normal o discontinuaron el tratamiento debido a aumentos en las

transaminasas. En este estudio, todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 20 mg de simvastatina; la dosis fue ajustada a 40 mg en 37% de estos pacientes.

En dos estudios clínicos controlados con 1,105 pacientes la incidencia a seis meses de aumentos persistentes de las transaminasas hepáticas, que se consideró relacionada con el medicamento, fueron 0.7% y 1.8% para las dosis de 40 y 80 mg, respectivamente.

En el estudio HPS, en el cual 20,536 pacientes fueron distribuidos al azar para recibir Simvastatina, 40 mg/día o placebo, la incidencia de aumento de las transaminasas (más de 3 veces el límite superior normal confirmado en pruebas repetidas) fue de 0.21% (n= 21) en los pacientes tratados con Zocor y 0.09% (n= 9) en los pacientes tratados con placebo.

Se recomienda realizar pruebas del funcionamiento hepático en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y sucesivamente cuando esté clínicamente indicado. Cuando la dosis se ajusta a 80 mg debe realizarse a los pacientes una prueba adicional antes del ajuste, 3 meses después de ajustar la dosis a 80 mg y periódicamente (por ejemplo, semestralmente) durante el primer año. Se debe prestar especial atención a los que presenten aumentos de las transaminasas séricas; en estos últimos, se debe repetir la medición de las transaminasas poco tiempo después y con más frecuencia durante el tratamiento. Si las transaminasas siguen aumentando, y en particular, si llegan al triple del límite superior de sus valores normales y el aumento es persistente, se debe suspender la administración del medicamento.

Simvastatina debe ser empleado con precaución en pacientes que consumen mucho alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Las enfermedades hepáticas activas y los aumentos inexplicables de las transaminasas son contraindicaciones para el uso de simvastatina.

Como ha sucedido con otros agentes reductores de los lípidos, durante el tratamiento con simvastatina se han observado aumentos moderados (a menos del triple del límite superior de los valores normales) de las transaminasas séricas. Esos aumentos aparecieron poco después de iniciar el tratamiento con simvastatina, a menudo fueron pasajeros, no se acompañaron de ningún síntoma y no hicieron necesario interrumpir el tratamiento.

Evaluaciones oftalmológicas: En ausencia de cualquier tratamiento farmacológico, es de esperarse que la frecuencia de opacidades del cristalino aumente al paso del tiempo como resultado del envejecimiento.

Los datos actuales a largo plazo de los estudios clínicos no indican ningún

efecto adverso de la simvastatina sobre el cristalino humano.

**Empleo en niños:** No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Simvastatina en niños. Hasta ahora, no se recomienda el uso de Simvastatina en niños.

**Empleo en personas de edad avanzada:** En los pacientes mayores de 65 años que recibieron simvastatina en los estudios clínicos controlados, la eficacia de Simvastatina, determinada por la disminución del colesterol total y del colesterol de LDL, fue similar a la observada en el resto de los pacientes y no se apreció ningún aumento de la frecuencia de las reacciones adversas clínicas o de laboratorio.

**Dosificación y Grupo Etario:**

Dosis: 1 tableta al día.

Grupo etario: Adultos.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** En estudios de farmacocinética no se ha identificado ninguna interacción farmacológica de importancia clínica con hidroclorotiacida, digoxina, warfarina, cimetidina, fenobarbital, ketoconazol y eritromicina. Se ha reportado que la rifampicina y el fluconazol reducen los niveles del metabolito activo. No se han evaluado las consecuencias clínicas de estas interacciones.

Como ocurre con otros medicamentos que bloquean la angiotensina II o sus efectos, el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal pueden incrementar el potasio sérico.

Como ocurre con otros medicamentos antihipertensivos, el efecto antihipertensivo del Losartan puede ser atenuado por el antiinflamatorio no esteroide, indometacina.

**Interacciones con el CYP3A4:** La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4, pero no tiene efecto inhibitorio en el CYP3A4; por ello, no es de esperar que afecten las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por el CYP3A4. Los pacientes inhibidores de CYP3A4 que se mencionan a continuación incrementan el riesgo de miopatía al reducir la eliminación de la simvastatina.

Itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, inhibidores de la proteasa de HIV, nefazodona, ciclosporina.

Interacciones con reductores de lípidos que pueden causar miopatía cuando se administran solos. El riesgo de miopatía también se incrementa con los siguientes medicamentos reductores de lípidos, que no son potentes inhibidores del CYP3A4, pero que pueden causar miopatía cuando se administran solos. Gemfibrozil, otros fibratos, niacina (ácido nicotínico) (31 g/día).

Interacciones con otros medicamentos:

Amiodarona o verapamilo: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis se incrementa con la administración concomitante de amiodarona o verapamilo, pero no con otros bloqueadores de los canales del calcio diferentes a verapamil.

El jugo de toronja contiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son metabolizados por el CYP3A4. El efecto de un consumo regular (un vaso diario de 250 ml) es mínimo (13% de aumento de la actividad inhibitoria de la reductasa de la HMG-CoA en plasma médica por el tiempo de concentración debajo del área bajo la curva) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, cantidades mucho mayores (más de 1 litro al día) deben evitarse porque incrementan significativamente los niveles de la actividad inhibitoria de la reductasa de la HMG-CoA durante el tratamiento con simvastatina.

Derivados cumarínicos: En dos estudios clínicos, uno con voluntarios sanos y otro con pacientes hipercolesterolémicos, la simvastatina a dosis de 20-40 mg diarios potenció ligeramente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado como Rango Internacional de Normalización (RIN), aumentó respecto a sus valores iniciales de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en el estudio con voluntarios y en el estudio con pacientes hipercolesterolémicos, respectivamente. En los pacientes que estén tomando anticoagulantes cumarínicos se debe determinar el tiempo de protrombina antes de empezar a administrar simvastatina y con suficiente frecuencia durante el principio del tratamiento para asegurar que no ocurra ninguna alteración importante del tiempo de protrombina. Una vez que se haya comprobado que el tiempo de protrombina es estable, se puede seguir vigilándolo a los intervalos usualmente recomendados en los pacientes tratados con esos anticoagulantes. Si se cambia la dosis de simvastatina se debe repetir el mismo procedimiento. En pacientes que no estaban tomando anticoagulantes el tratamiento con simvastatina no se ha asociado con sangrado o con cambios del tiempo de protrombina

Efectos Adversos: Losartán ha sido generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos controlados en pacientes hipertensos.

Usualmente los efectos colaterales han sido leves y pasajeros y no han hecho

necesario suspender el tratamiento. La incidencia total de efectos colaterales reportados con Losartán fue similar a la observada con un placebo.

En los ensayos clínicos controlados en pacientes con hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto colateral reportado como relacionado con el medicamento que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en 1% o más de los pacientes tratados con Losartán.

Además, se observaron efectos ortostáticos relacionados con la dosis en menos de 1% de los pacientes.

Hubo raros casos de erupción cutánea, aunque en los ensayos clínicos controlados su incidencia fue menor que con el placebo.

En esos ensayos clínicos controlados, doble ciego, en pacientes con hipertensión esencial, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en 1% o más de los pacientes tratados con Losartán, relacionadas o no con el medicamento:

	LOSARTAN® (n = 2,085)	Placebo (n = 535)
<b>Generales</b>		
Dolor abdominal	1.7	1.7
Astenia/fatiga	3.8	3.9
Dolor en el pecho	1.1	2.6
Edema/hinchazón	1.7	1.9
<b>Cardiovasculares</b>		
Palpitaciones	1.0	0.4
Taquicardia	1.0	1.7
<b>Aparato digestivo</b>		
Diarrea	1.9	1.9
Dispepsia	1.1	1.5
Náusea	1.8	2.8
<b>Musculosqueléticas</b>		
Dolor de espalda	1.6	1.1
Calambres musculares	1.0	1.1
<b>Neurológicas/psíquicas</b>		
Mareo	4.1	2.4
Cefalea	14.1	17.2
Insomnio	1.1	0.7
<b>Aparato respiratorio</b>		
Tos	3.1	2.6
Congestión nasal	1.3	1.1
Faringitis	1.5	2.6



Trastorno sinusal	1.0	1.3
Infecciones de las vías respiratorias superiores	6.5	5.6

Losartán fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. Los efectos colaterales más comunes relacionados con el medicamento fueron mareo, astenia/fatiga y vértigo.

En el estudio LIFE, en los pacientes que al inicio no tenían diabetes, hubo una baja incidencia de inicio de diabetes mellitus en el grupo con Losartán comparado con el grupo con atenolol (242 contra 320 pacientes, respectivamente,  $p < 0.001$ ). Debido a que en este estudio no hubo un grupo con placebo, no se puede determinar si esto representa un efecto benéfico de Losartan o un efecto colateral del atenolol.

Losartán fue generalmente bien tolerado en un estudio clínico controlado en pacientes diabéticos tipo 2 con proteinuria. Los efectos colaterales más comunes relacionados con el medicamento fueron astenia / fatiga, mareo, hipotensión e hiperpotasemia.

Losartán ha sido generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los efectos colaterales han sido típicos de esa población. Los efectos colaterales más frecuentes relacionados con el medicamento fueron mareo e hipotensión.

Después de la salida del producto al mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

**Hipersensibilidad:** Se han reportado raros casos de angioedema incluyendo tumefacción de la laringe y la glotis provocando obstrucción de la vía aérea y/o tumefacción de la cara, los labios, la faringe y/o la lengua en pacientes tratados con Losartán; algunos de estos pacientes previamente experimentaron angioedema con otros medicamentos incluyendo inhibidores de la ECA. Recientemente se ha reportado, vasculitis, incluyendo púrpura de Schönlein-Henoch.

**Gastrointestinales:** Hepatitis (reportada en raros casos), trastornos de la función hepática.

**Hematológicas:** Anemia.

**Músculo esqueléticas:** Mialgia.

Neurológicas/psíquicas: Migraña.

Respiratorias: Tos.

Piel: Urticaria, prurito.

La simvastatina generalmente bien tolerado; la mayor parte de los efectos colaterales observados han sido leves y pasajeros. En los estudios clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes tuvieron que suspender el tratamiento a causa de los efectos colaterales atribuibles a Simvastatina.

En los estudios clínicos controlados anteriores a la salida de Simvastatina al mercado, los efectos adversos que ocurrieron con una frecuencia de 1% o mayor y fueron considerados como posible, probable o claramente relacionados con el medicamento fueron: Dolor abdominal, estreñimiento y flatulencia. Otros efectos colaterales que ocurrieron en 0.5 a 0.9% de los pacientes fueron astenia y cefalea.

En raros casos se ha observado miopatía: En ensayos clínicos no controlados o desde la salida del producto al mercado se han reportado los siguientes efectos colaterales adicionales: Náuseas, diarrea, erupción cutánea, dispepsia, prurito, alopecia, mareo, calambres musculares, mialgia, pancreatitis, parestesias, neuropatía periférica, vómito y anemia. Ha habido raros casos de rhabdomiolisis y de hepatitis / ictericia.

Se ha observado raramente un aparente síndrome de hipersensibilidad que ha incluido alguno de los siguientes trastornos: Edema angioneurótico, síndrome lupoide, polimialgia reumática, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular, artritis, artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general.

Losartán-Simvastatina ha sido generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos controlados en pacientes hipertensos y dislipidémicos.

Usualmente los efectos colaterales han sido leves y pasajeros y no han hecho necesario suspender el tratamiento.

Condición de Venta: Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de la nueva asociación para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar la asociación presentada, teniendo en cuenta que la misma, en dosis fija, no permite flexibilidad en la dosificación y si bien, las dos entidades pueden coincidir en un mismo paciente el manejo de la hipertensión y la dislipidemia debe realizarse de manera individual y específica teniendo en cuenta los ajustes de las dosis de cada principio activo en forma independiente que son requeridos para cada caso particular

**Adicionalmente, se debe tener en cuenta que los resultados de la eficacia clínica no corresponden necesariamente a la efectividad en la practica médica**

### 3.1.4.2. PANTOGAR ®

Expediente : 20011365  
Radicado : 2012112843  
Fecha : 2012/09/21  
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada cápsula contiene:

Levadura medicinal (Saccharomyces med. Vigar)	
(Faex medicinalis siccata)	100.00 mg
D-pantotenato de calcio	60.00 mg
Nitrato de tiamina	60.00 mg
L-cistina	20.00 mg
Queratina	20.00 mg
Ácido p-aminobenzóico	20.00 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de alopecia difusa y cambios degenerativos de la estructura capilar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula. Embarazo y lactancia. Hipercalciuria, hipercalemia, insuficiencia renal o hepática.

Alteraciones cardiacas graves, gastritis y úlceras pépticas. Uso concomitante con medicamentos que contiene sulfonamida.

Precauciones y Advertencias: No aplica.

Dosificación y Grupo Etario: Cápsulas para ingestión oral.

A menos que se prescriba otra cosa, seguir la dosificación con exactitud: adultos 1 cápsula 3 veces al día. Niños de 12 años en adelante 1 cápsula de 1 a 2 veces al día.

Ingerir durante las comidas principales con suficiente líquido, sin masticar. La duración promedio del tratamiento es de 3 a 6 meses. De ser necesario, el tratamiento puede continuarse o repetirse.

Debido a que se carece de datos suficientes, no se recomienda el uso de Pantogar en niños menores de 12 años.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Si usted está recibiendo un producto medicinal que contenga sulfonamida, hable con su médico antes de tomar Pantogar.

Efectos Adversos: En casos raros se han reportado reacciones de intolerancia, como oleadas de calor, taquicardia, pulso acelerado, reacciones de la piel como enrojecimiento, prurito y urticaria. Es posible que haya malestares gastrointestinales, como pirosis, náusea, flatulencia, dolor abdominal y diarrea. En la experiencia post comercialización adicionalmente ha habido reportes de mareo, cefalea, vómito, palpitaciones y eritema.

Condición de venta: Venta libre.

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva asociación.
- Inclusión en Normas Farmacológicas.
- Resumen de las Características del Producto ver: 20-Dic-2010.
- Inserto.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto por cuanto los estudios presentados son

**inadecuados en diseño, casuística por lo cual sus resultados no son concluyentes para evaluar la real utilidad del preparado en las indicaciones propuestas**

**Adicionalmente no se encuentra justificación a la asociación de principios activos farmacológicamente tan disímiles**

### **3.1.4.3. TRI-DESAC**

Expediente : 20052948  
Radicado : 2012105560  
Fecha : 2012/09/06  
Interesado : Rimsa Colombia S.A.S

Composición: Cada óvulo contiene ketoconazol 800 mg + tinidazol 300 mg + fosfato de clindamicina equivalente a clindamicina 100 mg.

Forma farmacéutica: Óvulo

Indicaciones: Para el tratamiento de las vaginitis por Candida y las vaginosis bacterianas.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la clindamicina, lincomicina, ketoconazol o tinidazol, y/o cualquier antimicótico azólico y a los componentes de la fórmula.

Su uso está contraindicado en el embarazo y en mujeres lactantes, en pacientes con desórdenes neurológicos orgánicos y en pacientes discrasias sanguíneas presentes o con antecedentes de las mismas aunque no se ha observado anomalías hematológicas persistentes, ni en estudios clínicos ni en animales.

Advertencias y Precauciones: Es recomendable la abstinencia sexual durante el tratamiento con este producto, también deben evitarse las duchas vaginales y el uso de tapones.

Se han informado raros casos de reacciones tipo disulfiran (calambres abdominales, enrojecimiento y vómito) con la administración sistémica de tinidazol al ingerirse junto con bebidas alcohólicas.

Las bebidas alcohólicas deben ser evitadas durante al menos 72 horas después de terminar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria: el efecto del tinidazol en la habilidad para manejar o usar maquinaria no ha sido sistemáticamente evaluado.

No existe evidencia que sugiera que el medicamento puede afectar dichas habilidades.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis: un óvulo por vía vaginal una vez al día de preferencia por la noche al acostarse durante 3 días consecutivos, salvo mejor opinión del médico tratante.

Grupo etario: Mujeres.

Vía de administración: Vaginal.

Interacciones: La clindamicina muestra resistencia cruzada con la lincomicina y efecto antagónico in vitro con eritromicina.

Alcohol: El uso continuo de tinidazol con alcohol puede producir una reacción tipo disulfiram, por lo que debe ser evitado.

Anticoagulantes: Medicamentos similares en estructura al tinidazol han mostrado que potencian los efectos de los anticoagulantes orales. El tiempo de protombina deberá vigilarse cuidadosamente y deberán realizarse ajustes a la dosis del anticoagulante, así como sea necesario.

Efectos Adversos: La administración de clindamicina por vía vaginal se ha relacionado con las siguientes manifestaciones clínicas, aunque no se ha comprobado completamente su responsabilidad:

En personas susceptibles, puede presentarse localmente irritación, prurito y sensación de ardor.

En tracto genital: Cervicitis/vaginitis sintomáticas, candidiasis, trichomoniasis vaginal e irritación vulvar.

Con la administración de ketoconazol por vía vaginal se ha reportado pocos casos de irritación local, prurito y sensación de ardor, especialmente al comienzo del tratamiento.

Por la mínima absorción de la clindamicina y el ketoconazol administrado por vía vaginal no se han observado reacciones adversas sistémicas.

Reacciones en el sitio de aplicación/inserción: Reacciones alérgicas locales, edema (inflamación), edema genital, eritema, sensación de ardor local, irritación local, dolor, prurito, prurito general, erupción cutánea eritematosa.

Organismo en general: inflamación de la extremidad inferior.

Reproductivo femenino: Sangrado vaginal, desorden vaginal (incluyendo dolor vaginal, enrojecimiento vaginal, descarga vaginal), ardor vulvovaginal, dolor en la vulva.

Sistema urinario: Ardor urinario.

Condición de Venta:

No ingerible.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Léase instructivo anexo.

No se administre durante el embarazo, ni la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva asociación de Ketoconazol 800 mg + Tinidazol 300 mg + Fosfato de Clindamicina equivalente a Clindamicina 100 mg, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el producto de la referencia por cuanto, no hay justificación farmacológica ni racionalidad terapéutica que justifique la asociación propuesta

#### 3.1.4.4. SINERGIX

Expediente : 20052947

Radicado : 2012105553

Fecha : 2012/09/06

Interesado : Rimsa Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene Clorhidrato de Tramadol 25 mg + Ketorolaco Trometamina 10 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a severo en migraña, cefalea, dolor dental, dolor neuropático, así mismo en el dolor agudo (dorsalgias, fracturas, luxaciones, esguinces, cáncer) y en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Contraindicaciones: Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente, perforación gastroduodenal reciente o antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva, en intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos, pacientes con estados convulsivos, con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica > 442 µmol/l) y

pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación. Pacientes con hipersensibilidad conocida al ketorolaco u otros AINE's, pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Pacientes con hemorragia cerebro-vascular o pacientes en riesgo de cualquier tipo de hemorragia.

En pacientes con deterioro renal significativo se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica.

Uso pediátrico: No se recomienda su uso en niños menores de 16 años de edad.

Advertencias y Precauciones: Debe tenerse precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos tricíclicos, serotoninérgicos, anticonvulsionantes o con antecedentes de dependencia o adicción a opioides. Puede provocar somnolencia por lo que debe tenerse cuidado en personas que manejan automóviles o equipos de trabajo.

No se recomienda como medicación preoperatoria debido a la inhibición de la agregación plaquetaria. No se recomienda en analgesia obstétrica.

La incidencia de complicaciones gastrointestinales aumenta con el incremento en la dosis y la duración del tratamiento.

Los individuos de edad avanzada y los debilitados son más susceptibles a las complicaciones gastrointestinales.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis: una tableta cada 12 horas sin pasar de 7 días de tratamiento. En crisis migrañosas: 1 tableta al inicio y de ser necesario repetir la dosis a las 6 horas.

Grupo Etario: Mayores de 16 años.

Vía de administración: Sublingual.

Interacciones: Tiene interacciones con la administración concomitante de metotrexato ya que potencializa su toxicidad. Al usarse simultáneamente con otros medicamentos de acción central, tranquilizadores, somníferos o alcohol es posible un incremento del efecto depresor de inhibidores de la MAO.

La administración simultánea o previa de carbamazepina, puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción. La administración concomitante de Ketorolaco e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal.



Los pacientes que estén recibiendo una terapia que afecte la hemostasia deben ser vigilados estrechamente. Los pacientes con trastornos de la coagulación están en mayor riesgo de eventos hematológicos.

Efectos Adversos: El ketorolaco inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, posee actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica, pero en cuantificaciones de inflamación, su actividad analgésica sistémica es mucho mayor que la antiinflamatoria. A diferencia de los agonistas opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. Se han reportado efectos de hipersensibilidad como anafilaxia, erupciones, broncoespasmo, edema laríngeo e hipertensión.

Los efectos colaterales que puede producir incluyen somnolencia, mareos, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia náusea, vómito y estreñimiento sangrado gastrointestinal, melena, constipación, flatulencia y gastritis.

Se han mencionado mareos, cefalea, sed, convulsiones, mialgias, meningitis aséptica, hipertensión, hipotensión, disnea, edema pulmonar, bradicardia, hipertensión, retención urinaria, insuficiencia renal, hiponatremia, hipercalemia, dolor en el flanco con o sin hematuria, púrpura, trombocitopenia, epistaxis y pancreatitis. Reacciones de la piel severas como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell.

Se recomienda que no sea administrado por tiempo prolongado.

Las reacciones adversas que pueden presentarse por el uso suelen ser debidas a un consumo inapropiado del medicamento, en dosis altas y tiempo prolongado.

Condición de Venta:

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se manejen vehículos, no se operen máquinas debido a la somnolencia que puede provocar el producto.

No se administre a personas con antecedentes de crisis convulsivas.

No se use en el embarazo, ni la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva asociación de Clorhidrato de Tramadol 25 mg + Ketorolaco Trometamina 10 mg.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva asociación:**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



**Composición:** Cada tableta contiene Clorhidrato de Tramadol 25 mg + Ketorolaco Trometamina 10 mg.

**Forma farmacéutica:** Tableta sublingual

**Indicaciones:** Para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a severo en migraña, cefalea, dolor dental, dolor neuropático, así mismo en el dolor agudo (dorsalgias, fracturas, luxaciones, esguinces, cáncer) y en el tratamiento del dolor postoperatorio.

**Contraindicaciones:** Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, en pacientes con úlcera gastroduodenal activa, hemorragia digestiva reciente, perforación gastroduodenal reciente o antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva, en intoxicación con alcohol, somníferos y psicotrópicos, pacientes con estados convulsivos, con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica > 442  $\mu\text{mol/l}$ ) y pacientes con riesgo de insuficiencia renal por hipovolemia o deshidratación. Pacientes con hipersensibilidad conocida al ketorolaco u otros AINE's, pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Pacientes con hemorragia cerebro-vascular o pacientes en riesgo de cualquier tipo de hemorragia.

En pacientes con deterioro renal significativo se debe administrar bajo estrecha vigilancia médica.

**Uso pediátrico:** No se recomienda su uso en niños menores de 16 años de edad.

**Advertencias y Precauciones:** Debe tenerse precaución cuando se administre concomitantemente con medicamentos tricíclicos, serotoninérgicos, anticonvulsionantes o con antecedentes de dependencia o adicción a opioides. Puede provocar somnolencia por lo que debe tenerse cuidado en personas que manejan automóviles o equipos de trabajo.

No se recomienda como medicación preoperatoria debido a la inhibición de la agregación plaquetaria. No se recomienda en analgesia obstétrica.

La incidencia de complicaciones gastrointestinales aumenta con el incremento en la dosis y la duración del tratamiento.

**Los individuos de edad avanzada y los debilitados son más susceptibles a las complicaciones gastrointestinales.**

**Dosificación y Grupo Etario: Dosis: una tableta cada 12 horas sin pasar de 7 días de tratamiento. En crisis migrañosas: 1 tableta al inicio y de ser necesario repetir la dosis a las 6 horas.**

**Grupo Etario: Mayores de 16 años.**

**Vía de administración: Sublingual.**

**Interacciones: Tiene interacciones con la administración concomitante de metotrexato ya que potencializa su toxicidad. Al usarse simultáneamente con otros medicamentos de acción central, tranquilizadores, somníferos o alcohol es posible un incremento del efecto depresor de inhibidores de la MAO.**

**La administración simultánea o previa de carbamazepina, puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración de la acción. La administración concomitante de Ketorolaco e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de daño renal.**

**Los pacientes que estén recibiendo una terapia que afecte la hemostasia deben ser vigilados estrechamente. Los pacientes con trastornos de la coagulación están en mayor riesgo de eventos hematológicos.**

**Efectos Adversos: El ketorolaco inhibe la biosíntesis de prostaglandinas, posee actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica, pero en cuantificaciones de inflamación, su actividad analgésica sistémica es mucho mayor que la antiinflamatoria. A diferencia de los agonistas opioides, el ketorolaco no genera tolerancia, efectos de abstinencia ni depresión respiratoria. Se han reportado efectos de hipersensibilidad como anafilaxia, erupciones, broncoespasmo, edema laríngeo e hipertensión.**

**Los efectos colaterales que puede producir incluyen somnolencia, mareos, cefalea, dolor gastrointestinal, dispepsia náusea, vómito y estreñimiento sangrado gastrointestinal, melena, constipación, flatulencia y gastritis.**

**Se han mencionado mareos, cefalea, sed, convulsiones, mialgias, meningitis aséptica, hipertensión, hipotensión, disnea, edema pulmonar, bradicardia, hipertensión, retención urinaria, insuficiencia renal, hiponatremia, hipercalemia, dolor en el flanco con o sin hematuria,**

**púrpura, trombocitopenia, epistaxis y pancreatitis. Reacciones de la piel severas como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell.**

**Se recomienda que no sea administrado por tiempo prolongado. Las reacciones adversas que pueden presentarse por el uso suelen ser debidas a un consumo inapropiado del medicamento, en dosis altas y tiempo prolongado.**

**Condición de Venta:**

**Su venta requiere receta médica.**

**No se deje al alcance de los niños.**

**No se manejen vehículos, no se operen máquinas debido a la somnolencia que puede provocar el producto.**

**No se administre a personas con antecedentes de crisis convulsivas.**

**No se use en el embarazo, ni la lactancia.**

**el producto de la referencia**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 19.3.0.0.N30**

**3.1.4.5. ADAPALENO 0.1 g + AZITROMICINA 2 g SOLUCIÓN TÓPICA**

Expediente : 20052822

Radicado : 2012104419

Fecha : 2012/09/05

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución tópica contienen adapaleno 0.1g + azitromicina 2 g.

Forma farmacéutica: Solución tópica

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes, a los macrólidos y al adapaleno. Embarazo, lactancia y menores de 12 años. Pacientes con dermatitis aguda, rosácea, heridas abiertas, abrasiones o quemaduras en la piel. No debe ser aplicado sobre la piel lesionada (heridas, eczemas o exantemas); evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV.

**Advertencias y Precauciones:** Evítese el contacto con los ojos, la boca, los orificios nasales y las mucosas. Si el medicamento entra en contacto con los ojos lave inmediatamente con abundante agua. Si ocurre alguna reacción alérgica suspenda su uso y comuníquese con su médico.

**Dosificación y Grupo Etario:** Aplicar directamente sobre las lesiones una vez al día, preferiblemente en la noche antes de acostarse, previo lavado y secado del área afectada.

**Vía de administración:** Tópica.

**Interacciones:** Evite la exposición excesiva a la luz solar o radiación UV.

**Efectos Adversos:** Los efectos secundarios incluyen irritación cutánea, escozor y sensación de quemazón en el lugar de aplicación. El efecto secundario más frecuente que puede ocurrir es irritación cutánea, que es reversible al reducir la frecuencia de aplicación o interrumpir el tratamiento.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la asociación de Adapaleno 0.1 g + Azitromicina 2 g, y la inclusión en normas farmacológicas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dada las características de uso del antibiótico azitromicina en la práctica médica, recomienda no aprobar el producto de la referencia por cuanto considera que la relación riesgo / beneficio no es favorable, y que la azitromicina tópica no tiene ventajas sobre los otros antibióticos disponibles para el manejo del acné.

#### 3.1.4.6. CARTIGEN NF

Expediente : 20052951  
Radicado : 2012105567  
Fecha : 2012/09/06  
Interesado : Rimsa Colombia S.A.S

**Composición:** Cada Tableta contiene sulfato sódico de condroitina 600 mg + diacereina 50 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Para el tratamiento a largo plazo del dolor e inflamación de artritis reumatoide, osteoartritis y/o enfermedad articular degenerativa y enfermedades relacionadas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la diacereína y/o derivados de antraquinona, a la condroitina o a cualquiera de los excipientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).  
Obstrucción o pseudoobstrucción intestinal.

Insuficiencia hepática y renal graves, así como a la presencia de fenilcetonuria.  
No debe ser administrado a menores de 15 años.

No debe administrarse en pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa ni en pacientes con antecedentes asmáticos agudos urticaria o rinitis originados por ASA y otros AINEs.

Precauciones y Advertencias: Debido al retraso en su acción inicial (hasta 4 semanas) es necesario iniciar el tratamiento con analgésicos/antiinflamatorios cuya acción es inmediata, además se debe tomar ininterrumpidamente, durante por lo menos un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos y por no menos de 6 meses.

Se deberá utilizar con precaución en pacientes con patología renal. Los pacientes con deterioro moderado de la función renal, deberán ser vigilados como medida de precaución. Además la dosis de diacereína deberá disminuirse de acuerdo a los resultados de las pruebas de función renal.

Debe suspenderse temporalmente el tratamiento cuando sean, administrados antibióticos ya que pueden afectar la flora intestinal.

Se recomienda administrar sulfato de condroitina con precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o con alteraciones de la coagulación asimismo en pacientes con antecedentes alérgicos principalmente relacionados con alimentos.

Dosificación y Grupo Etario: Dosis

Adultos: De inicio 1 tableta al día por la mañana o por la noche después de los alimentos durante una semana, a partir de la segunda semana 1 tableta cada 12 horas después de los alimentos.

Presenta un inicio de acción lento (30-45 días para alcanzar el efecto antiálgico), por lo que debe tomarse como mínimo un mes para empezar a observar sus efectos beneficiosos. Durante este tiempo puede ser necesario iniciar el tratamiento con analgésicos/antiinflamatorios habituales cuya acción es inmediata. El efecto perdura al menos durante dos meses de que se haya interrumpido el tratamiento.

Grupo etario: Mayores de 15 años.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Los antiácidos derivados del magnesio, aluminio y calcio pueden disminuir la absorción de diacereína. No debe administrarse al mismo tiempo con medicamentos que modifican el tránsito intestinal y/o la calidad del contenido intestinal (fibras).

No se han descrito interacciones con warfanina, fenitoína, cimetidina, paracetamol, indometacina, ácido salicílico, glibenclamida, hidroclorotiazida AINE's. Por lo que puede utilizarse concomitantemente con estos.

No existen inconvenientes con la administración simultánea de analgésicos ni de antiinflamatorios no esteroides.

El uso concomitante de anticoagulantes tiene que ser vigilado estrechamente. Se deben vigilar las pruebas de coagulación que se pueden alterar.

Efectos Adversos: Las alteraciones que se pueden esperar al inicio del tratamiento en un 10 a 20% de los pacientes son: Diarrea, deposiciones blandas y dolor abdominal, dolor epigástrico de intensidad moderada que desaparece a los pocos días, incluso sin abandonar el tratamiento. La toma del fármaco con las comidas o el inicio del tratamiento con la mitad de la dosis recomendada (50 mg/día) puede disminuir la incidencia de los mismos. Se ha observado un oscurecimiento del color de la orina relacionado con la estructura del fármaco.

Ocasionalmente: Reacciones alérgicas.

Condición de Venta: Su venta requiere receta médica. Debe ser prescrito por un especialista.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre a menores de 15 años.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica de la nueva asociación del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos comparativos del producto con la diacereina sola realizados a largo plazo que permitan establecer las ventajas de la asociación

### 3.1.4.7. IBUPROFENO + FAMOTIDINA (MARCA POR DEFINIR)

Expediente : 20052531  
Radicado : 2012101440  
Fecha : 2012/08/29  
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta contiene Ibuprofeno 800 mg y Famotidina 26.6 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicado para mejorar los signos y síntomas de artritis reumatoidea, osteoartritis, u otras condiciones dolorosas o inflamatorias y reducir el riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales altas (Úlceras gástricas y duodenales), en pacientes que toman ibuprofeno para estas indicaciones.

Contraindicaciones y Advertencias Hipersensibilidad al activo o a sus excipientes, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, broncoespasmo, desórdenes de la coagulación, úlcera péptica o duodenal, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos, niños menores de doce años, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o AINEs, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica, disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo y lactancia, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min), insuficiencia hepática moderada, se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas, el uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.



Manejo del dolor perioperatorio en el escenario de bypass coronario. Pacientes con estadíos tardíos de embarazo. No debe ser administrado a pacientes con historia de hipersensibilidad a otros antagonistas anti-H2.

Precauciones: Se debe tener precaución en pacientes hipertensos, pacientes con falla cardíaca y pacientes con daño renal o hepático, o aquellos que tomen diuréticos.

Este medicamento no debe tomarse justo antes ni justo después de una derivación aortocoronaria (CABG, por sus siglas en inglés). Sensibilidad cruzada a otros antagonistas anti-H2 ha sido observada.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos. Tomar una tableta cada 8 horas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Algunos productos que pueden interactuar con este medicamento incluyen: Cidofovir, litio, fármacos para la hipertensión (incluyendo inhibidores de la ECA como captopril, lisinopril y bloqueadores de los receptores de angiotensina II como losartán, valsartán). Derivados de cumarina, warfarina, hipoglicemiantes orales.

Efectos Adversos: Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (incluyendo ibuprofeno) pueden aumentar el riesgo de sufrir ataques cardíacos o derrames cerebrales. Con poca frecuencia, se ha observado presencia de hemorragias estomacales o intestinales graves (raras veces mortales). Las personas de edad avanzada pueden tener un riesgo mayor de presentar este efecto.

Condición de venta: Con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva asociación de Ibuprofeno 800 mg + Famotidina 26.6 mg, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la combinación propuesta no permite flexibilidad para un esquema de dosificación teniendo en cuenta la cinética y las concentraciones de los dos principios activos

### 3.1.5. NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.1.5.1. DEXIBUPROFENO GEL 2.5% y 5%

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Expediente : 20043817  
Radicado : 12070792  
Fecha : 2012/08/28  
Interesado : Closter Pharma S.A.S

Composición: Cada 100 g de gel contiene dexibuprofeno 2.5 g y dexibuprofeno 5 g respectivamente.

Forma farmacéutica: Gel tópico.

Indicaciones: Analgésico indicado en dolor muscular, dolor articular, golpes esguinces y torceduras.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los AINEs o a cualquiera de sus componentes.
- Si se desarrolla irritación local debe discontinuarse el tratamiento.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs.
- Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa.
- No debe aplicarse en los ojos, mucosas o lesiones cutáneas abiertas o cuando existen afecciones que comprometen el sitio de aplicación.
- No usar durante el primer trimestre de embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 mL/min).
- Insuficiencia hepática severa.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con la dosis efectiva más baja.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de sangrado intestinal, úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.
- Puede causar reacciones alérgicas severas que incluye enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, asma, inflamación facial y shock anafiláctico, en caso de presentarse detenga el uso y consulte a su médico.
- El uso concomitante a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares, cerebrovasculares
- Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Consulte a su médico si:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



- Tiene una enfermedad del corazón, hipertensión, está tomando un diurético, tiene asma o una enfermedad de los riñones.
- Está tomando otro anti-inflamatorio no esteroide (AINE), o cualquier otro medicamento.
- Está tomando medicamentos anticoagulantes (warfarina) o tiene desórdenes de la coagulación.
- Presenta efectos colaterales al tomar otros medicamentos para reducir la fiebre o aliviar el dolor.
- Use con precaución en mayores de 60 años, en pacientes con insuficiencia hepática moderada, insuficiencia renal grave.

Dosificación y grupo etario:

Aplicar 3 veces al día o más según criterio médico.

Condición de venta: Sin fórmula médica.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 22 de 2012 numeral 3.1.5.1, en el sentido de solicitar la inclusión en normas o extensión del tiempo para dar cumplimiento al requerimiento.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2012 numeral 3.1.5.1., recomienda negar el producto de la referencia

### 3. 1.5.2. IDARUBICINA EBEWE 1 mg / mL.

Expediente : 20052700  
Radicado : 2012102913  
Fecha : 2012/08/31  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada vial contiene 1 mg / mL de idarubicina.

Forma farmacéutica: Solución estéril concentrada para infusión..

Indicaciones: Idarubicina clorhidrato está indicada en adultos para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (también conocida como leucemia mieloide o LMA. Este tipo de leucemia era previamente conocido como leucemia no linfoblástica o LNLA), para la inducción de remisión en el relapso

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



en pacientes no tratados o para la inducción de remisión en pacientes con relapso o refractarios.

Idarubicina clorhidrato está indicado en adultos y niños para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de relapso como tratamiento de segunda línea.

Idarubicina clorhidrato es comúnmente usado en los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyen otros agentes citotóxicos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a idarubicina o a cualquier otro componente del producto, otras antraciclinas o antracenedionas

Deterioro hepático severo

Deterioro renal severo

Cardiomiopatía severa

Infarto del miocardio severo

Arritmias severas

Mielo supresión persistente

Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenedionas

Lactancia

Combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.

Advertencias y Precauciones: Generales:

Idarubicina clorhidrato debe ser administrada solamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de la quimioterapia citotóxica.

Esto garantiza que se pueda proceder al tratamiento inmediato y efectivo de complicaciones severas de la enfermedad y/o su tratamiento (por ej., hemorragia, grandes infecciones).

Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (como sea la estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de iniciar el tratamiento con idarubicina.

Función cardíaca:

La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse a través de eventos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con manifestación demorada).

Eventos tempranos (es decir, agudos): La cardiotoxicidad temprana de idarubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías de electrocardiograma (ECG), como los cambios no específicos de ondas ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones

ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo atrio ventricular y de bloqueo de rama. Estos efectos no son usualmente predictores del desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad demorada, raramente son de importancia clínica y no constituyen generalmente una razón para la discontinuación del tratamiento con idarubicina.

Eventos tardíos (es decir, con manifestación demorada): La cardiotoxicidad usualmente se desarrolla en una fase tardía del ciclo de la terapia o en 2 a 3 meses después de la terminación del tratamiento, pero también se han reportado eventos más tardíos, varios meses o años después de la terminación del tratamiento. La cardiomiopatía de manifestación demorada se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular (RFEV) y/o signos y síntomas de falla cardíaca congestiva (FCC) como la disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural y ritmo de galope. También se han reportado efectos subagudos como son la pericarditis/miocarditis. La FCC es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por las antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa limitante de dosis de la droga. Los límites de dosis acumulativa para idarubicina i.v. u oral no han sido definidos. Sin embargo, la cardiomiopatía relacionada con idarubicina fue reportada en un 5% de los pacientes quienes recibieron dosis acumulativas i.v. de 150 a 290 mg/m<sup>2</sup>. Los datos disponibles sobre pacientes tratados con dosis de idarubicina oral acumulativas hasta de 400 mg/m<sup>2</sup> sugieren una baja probabilidad de cardiotoxicidad.

La función cardíaca debe ser evaluada antes que los pacientes inicien el tratamiento con idarubicina y debe ser monitoreada a lo largo de la terapia para minimizar el riesgo de producir deterioro cardíaco severo. El riesgo puede ser disminuido por medio del monitoreo regular de la RFEV durante el tratamiento con pronta discontinuación de idarubicina al primer signo de deterioro de la función. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la RFEV) incluye el escaneo Multiple Gated Acquisition (MUGA) o la ecocardiografía (ECHO). Se recomienda proceder a una evaluación cardíaca de línea basal con un ECG y ya sea un escaneo MUGA o un ECHO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para aumento de cardiotoxicidad. Se deben realizar determinaciones repetidas de la RFEV de MUGA o ECHO, particularmente con las dosis más altas, acumulativas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento.

Los factores de riesgo para toxicidad cardíaca incluyen la enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia anterior o concomitante en el área mediastínica/pericárdica, terapia anterior con otras antraciclinas o

antracenedionas, y uso concomitante de drogas que tienen la habilidad para suprimir la contractilidad cardiaca.

Las antraciclinas, incluyendo idarubicina, no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotoxicos a menos que la función cardiaca del paciente esté siendo monitoreada de cerca. Los pacientes que reciben antraciclinas tras la suspensión del tratamiento con otros agentes cardiotoxicos, especialmente aquellos que tienen vidas medias largas como es el caso de trastuzumab, también pueden tener riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidades. La vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28.5 días y la droga puede permanecer en la circulación por hasta 24 semanas. Por consiguiente, los médicos deben evitar la terapia con base en antraciclinas por hasta 24 semanas tras la terminación de trastuzumab, si esto es posible. Si las antraciclinas son usadas antes de haber transcurrido este periodo, se recomienda hacer un monitoreo cercano de la función cardiaca.

El monitoreo de la función cardiaca debe ser particularmente estricto en pacientes quienes reciben dosis acumulativas altas y en aquellos que presenten factores de riesgo.

Sin embargo, la cardiotoxicidad con idarubicina puede ocurrir con dosis acumulativas más bajas, con o sin factores de riesgo cardiacos presentes. Parece haber mayor susceptibilidad a la cardiotoxicidad cardiaca inducida por las antraciclinas en bebés y niños, y se requiere en estos casos hacer una evaluación periódica de largo término de la función cardiaca. Es probable que la toxicidad de idarubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

#### Toxicidad hematológica:

Idarubicina es un potente supresor de médula ósea. Se presenta mielosupresión severa (principalmente de los leucocitos) en todos los pacientes que reciben una dosis terapéutica de este agente.

Los perfiles hematológicos deben ser evaluados antes y después de cada ciclo de terapia con idarubicina, incluyendo conteos diferenciales de glóbulos blancos (WBC).

La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversibles dosis-dependientes son la manifestación predominante de toxicidad hematológica de idarubicina y la toxicidad aguda limitante de dosis más común de la droga. La leucopenia y la neutropenia son usualmente severas, y pueden presentarse también trombocitopenia y anemia. Los conteos de neutrófilos y plaquetas alcanzan usualmente su nadir 10 a 14 días tras la administración de la droga; sin embargo, los conteos de células generalmente regresan a los niveles

normales durante la tercera semana. Durante la fase de mielosupresión severa, se han reportado muertes a raíz de infecciones y/o hemorragias. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia de tejidos o muerte. Si ocurre neutropenia febril, el tratamiento con un antibiótico IV es recomendado.

Leucemia secundaria: Casos de leucemia secundaria, con o sin fase pre leucémica, han sido reportados en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo idarubicina. La leucemia secundaria es más común cuando estas drogas son administradas en combinación con agentes neoplásicos dañinos para el ADN, cuando los pacientes han recibido un fuerte pre-tratamiento con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclinas han sido escaladas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de entre 1 a 3 años.

Eventos gastrointestinales:

Idarubicina es emetigénico. La mucositis (principalmente estomacal, y con menor frecuencia esofagitis) aparece generalmente poco tiempo después de la administración de la droga y, si es severa, puede progresar en unos pocos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este evento adverso hasta la tercera semana de terapia.

Ocasionalmente se han observado eventos gastrointestinales severos (como son las perforaciones o sangrado) en pacientes que reciben idarubicina oral quienes han tenido leucemia aguda o una historia de otras patologías, o quienes han recibido medicamentos que se saben conllevan a complicaciones gastrointestinales. En pacientes con enfermedad gastrointestinal con aumento de riesgo de sangrado y/o perforación, el médico tendrá que sopesar los beneficios de la terapia oral de idarubicina versus los riesgos correspondientes.

Función hepática y renal:

Teniendo en cuenta que el deterioro de las funciones hepática y/o renal puede afectar la disposición de idarubicina, la función hepática y renal deben ser evaluadas con pruebas de laboratorio clínico convencionales (usando bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes de y durante el tratamiento. En cierto número de estudios clínicos de Fase III, el tratamiento fue contraindicado si los niveles de bilirrubina y/o creatinina sérica superaban los 2,0 mg/dl.

Con otras antraciclinas, se usa generalmente una reducción del 50% si los niveles de bilirrubina y creatinina están dentro del rango 1,2 – 2,0 mg/dl.

Efectos en el lugar de la inyección:

Pueden presentarse flebosclerosis como resultado de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones previas en la misma vena. La observación de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de la inyección.

#### Extravasación:

La extravasación de idarubicina durante la inyección intravenosa puede causar dolor local y lesiones severas en los tejidos (vesicación, celulitis severa), e incluso necrosis. Si se presentan signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de idarubicina, la infusión de la droga debe ser suspendida inmediatamente.

En casos de extravasación, se puede usar dexrazoxano para prevenir o reducir el daño a los tejidos.

#### Síndrome de Lisis Tumoral:

Idarubicina puede inducir la hiperuricemia como consecuencia del amplio catabolismo de purina que acompaña la rápida lisis, inducida por la droga, de las células neoplásicas ('síndrome de lisis tumoral'). Se deben evaluar los niveles de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en la sangre tras el tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización úrica y profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.

#### Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones:

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo la idarubicina, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en pacientes que estén recibiendo idarubicina. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.

#### Sistema reproductivo:

Se recomienda a los varones tratados con clorhidrato de idarubicina adoptar medidas de contracepción durante la terapia y, si es apropiado y la asesoría está disponible, informarse sobre la preservación de semen debido a la posibilidad de que ocurra una infertilidad irreversible causada por la terapia

#### Otros:

Como ocurre con otros agentes citotóxicos, se han recibido reportes de tromboflebitis y fenómenos de tromboembolia, incluyendo embolia pulmonar, coincidentemente con el uso de idarubicina.



El producto puede producir una coloración roja de la orina durante 1-2 días tras la administración y los pacientes deben estar informados de este hecho.

#### Deterioro de fertilidad

Idarubicina puede inducir daño a los cromosomas de los espermatozoides humanos. Por esta razón, los pacientes del género masculino en tratamiento con idarubicina deben usar métodos de contracepción efectivos hasta por 3 meses después del tratamiento.

#### Embarazo

El potencial embriotóxico de idarubicina ha sido demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres con potencial de concepción adoptar medidas de contracepción adecuadas durante la terapia, de acuerdo con las instrucciones del médico.

Idarubicina debe solamente ser usada durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. La paciente debe ser informada sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a los pacientes que deseen tener hijos después de completar la terapia tener una consulta de asesoría genética anteriormente, si es apropiado y posible.

Dosificación y Grupo Etario: Solamente para uso intravenoso.  
No para uso intratecal.

La dosis se calcula en función del área de superficie corporal.

#### Posología

Leucemia mielógena aguda (LMA)

Adultos

12 mg/m<sup>2</sup>/día I.V. diariamente durante 3 días en combinación con citarabina. O 8 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. diariamente por 5 días con/sin combinación.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Adultos

La dosis sugerida en adultos es de 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. diarios por 3 días en regímenes de combinación adecuados.

Población pediátrica

10 mg/m<sup>2</sup> I.V. diarios durante 3 días, en regímenes de combinación adecuados.

Estos programas de dosificación deben, sin embargo, tener en cuenta el estatus hematológico del paciente y las dosis de otros agentes citotóxicos cuando estos son usados en combinación.

La administración del segundo ciclo debe ser postergada en pacientes que desarrollen mucositis severa hasta que haya ocurrido la recuperación de esta toxicidad, y se recomienda una reducción de dosis del 25%.

No se debe exceder la dosis máxima total de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Pacientes con deterioro hepático y / o renal:

Un ajuste de dosis puede ser necesario en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

Vía de administración: Intravenoso.

Interacciones: Idarubicina es un potente mielosupresor y es de esperar que los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyan otros agentes con una acción similar induzcan efectos mielo supresores aditivos

El uso de idarubicina en la quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxicas, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo los bloqueadores de canal de calcio), requiere el monitoreo de la función cardiaca a lo largo de todo el tratamiento. Los cambios en la función hepática o renal inducidos por la terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo de idarubicina, su farmacocinética y eficacia terapéutica y/o toxicidad

Un efecto aditivo mielo supresor puede presentarse cuando la radioterapia es dada concomitantemente o dentro de 2-3 semanas antes del tratamiento con idarubicina.

El uso concomitante de vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, fiebre amarilla) no está recomendado, a raíz de un riesgo de enfermedad sistémica posiblemente fatal. El riesgo aumenta en sujetos que ya se encuentran inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente.

Se debe usar una vacuna inactivada si está disponible.

En la combinación de anticoagulantes orales y quimioterapia anticancerígena, se recomienda el aumento de la frecuencia del monitoreo del INR (International Normalised Ratio, o Ratio Normalizado Internacional) ya que no se puede excluir el riesgo de interacción.

Ciclosporina A: La coadministración de ciclosporina A como agente quimio-sensibilizador único aumentó el AUC de idarubicina (1.78 veces) y el AUC de idarubicinol (2.46 veces) en pacientes con leucemia aguda. El significado

clínico de esta interacción no es conocido. Puede ser necesario un ajuste de dosis en algunos pacientes.

Efectos Adversos: Los efectos adversos principales han sido la mielosupresión severa y la toxicidad cardiaca.

Los efectos secundarios aparecen resumidos en la tabla abajo con las frecuencias de MedDRA.

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados aparecen presentados en orden decreciente de seriedad.

Muy comunes	( $\geq 1/10$ )
Comunes	( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )
Poco comunes	( $\geq 1/1,000$ a $<1/100$ )
Raros	( $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$ )
Muy raros	( $<1/10,000$ )
No conocidos	No pueden ser estimados con base en los datos disponibles

Sistema de órganos	
Frecuencia	Efectos secundarios
Infección e	
Muy común	– Infección
Poco común	– Sepsis, Septicemia
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos):	
Poco común	– Leucemias secundarias (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)
Perturbaciones de la sangre y del sistema linfático:	

Muy comunes	– Anemia
	– Leucopenia severa
	– Neutropenia
	– Trombocitopenia
	– Pancitopenia
Perturbaciones del sistema inmunológico:	
Muy raras	– Anafilaxis
Perturbaciones endocrinas	
Muy comunes	– Anorexia
Poco comunes	– Deshidratación
	–
Perturbaciones del metabolismo y de la nutrición	
Poco comunes	– Síndrome de Lisis Tumoral
	– Hiperuricemia
	–
Perturbaciones del sistema nervioso:	
Raras	– Hemorragia cerebral
	–
Perturbaciones cardiacas:	
Comunes	– Cardiomiopatías**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bradicardia</li> <li>– Taquicardia sinusal</li> <li>– Taquiarritmia</li> <li>– Reducciones asintomáticas en la fracción de eyección ft ventricular izquierda</li> </ul>
Poco comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anormalidades de ECG*</li> <li>– Infarto del miocardio</li> <li>– Falla cardiaca congestiva</li> </ul>
Muy raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Miocarditis</li> <li>– Bloqueo atrio-ventricular y bloqueo de rama</li> <li>– Pericarditis</li> </ul>
<b>Perturbaciones vasculares</b>	
Comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Flebitis</li> <li>– Tromboflebitis</li> <li>– Hemorragia</li> </ul>
Poco común	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Shock</li> </ul>
Muy raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Embolismo pulmonar</li> <li>– Rubor</li> </ul>
<b>Perturbaciones Gastrointestinales:</b>	
Muy comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Náusea</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vómito</li> <li>- Mucositis/Estomatitis</li> <li>- Diarrea</li> <li>- Dolor abdominal o sensación de quemazón</li> </ul>
Comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangrado gastrointestinal</li> </ul>
Poco comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esofagitis</li> <li>- Colitis†</li> </ul>
Muy raras	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erosiones gástricas/ulceraciones gástricas</li> </ul>
Perturbaciones hepatobiliares	
Comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina</li> </ul>
Perturbaciones de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopecia (usualmente reversible)</li> <li>-</li> </ul>
Comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rash</li> <li>- Rasquiña</li> <li>- Hipersensibilidad de la piel irradiada ‡</li> </ul>
Poco comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperpigmentación de la piel y uñas</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaria</li> <li>- Celulitis§</li> <li>- Necrosis de los tejidos</li> </ul>
Muy raros	- Eritema acral
No conocidos	- Reacción local
Perturbaciones del tracto renal y urinario	
Muy comunes	- Orina de color rojo durante 1-2 días tras el tratamiento
Perturbaciones generales y reacciones en el sitio de la infusión:	
Muy comunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre</li> <li>- Dolor de cabeza</li> <li>- Escalofríos</li> </ul>

\* Cambios de segmento ST no específicos

\*\* Signos y síntomas asociados

† Incluyendo enterocolitis severa / enterocolitis neutropénica con perforación

‡ 'Reacción de retiro de radiación'

§ Este evento puede ser severo

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Sistema hematopoiético

La mielo supresión acentuada es el efecto adverso más severo del tratamiento de idarubicina. Sin embargo, el procedimiento es necesario para la eliminación de las células leucémicas

### Cardiotoxicidad

CHF con riesgo para la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por la antraciclina y representa la toxicidad limitante de dosis de la droga

### Gastrointestinal

Estomatitis y en casos severos ulceración de las mucosas, deshidratación causada por el vómito severo y diarrea; riesgo de perforación del colon, etc.

Lugar de administración

Flebitis/tromboflebitis y medidas de prevención discutidas en la sección 4.2; los infiltrados paravenosos no intencionales pueden causar dolor, celulitis severa y necrosis de tejidos.

Otras reacciones adversas: hiperuricemia

La prevención de síntomas por hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol pueden minimizar las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Condición de venta: Venta con formula facultativa.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de la nueva forma farmacéutica “Solución estéril concentrada para infusión” e inserto versión 1 agosto de 2012, para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia:

**Composición:** Cada vial contiene 1 mg / mL de idarubicina.

**Forma farmacéutica:** Solución estéril concentrada para infusión..

**Indicaciones:** Idarubicina clorhidrato está indicada en adultos para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (también conocida como leucemia mieloide o LMA. Este tipo de leucemia era previamente conocido como leucemia no linfoblástica o LNLA), para la inducción de remisión en el relapso en pacientes no tratados o para la inducción de remisión en pacientes con relapso o refractarios.

Idarubicina clorhidrato está indicado en adultos y niños para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de relapso como tratamiento de segunda línea.

Idarubicina clorhidrato es comúnmente usado en los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyen otros agentes citotóxicos.



**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a idarubicina o a cualquier otro componente del producto, otras antraciclinas o antracenedionas

**Deterioro hepático severo**

**Deterioro renal severo**

**Cardiomiopatía severa**

**Infarto del miocardio severo**

**Arritmias severas**

**Mielosupresión persistente**

**Tratamiento previo con dosis acumulativas máximas de idarubicina y/u otras antraciclinas y antracenedionas**

**Lactancia**

**Combinación con la vacuna contra la fiebre amarilla.**

**Advertencias y Precauciones: Generales:**

**Idarubicina clorhidrato debe ser administrada solamente bajo la supervisión de médicos con experiencia en el uso de la quimioterapia citotóxica.**

**Esto garantiza que se pueda proceder al tratamiento inmediato y efectivo de complicaciones severas de la enfermedad y/o su tratamiento (por ej., hemorragia, grandes infecciones).**

**Los pacientes deben recuperarse de las toxicidades agudas del tratamiento citotóxico anterior (como sea la estomatitis, neutropenia, trombocitopenia, e infecciones generalizadas) antes de iniciar el tratamiento con idarubicina.**

**Función cardíaca:**

**La cardiotoxicidad es un riesgo del tratamiento con antraciclinas que puede manifestarse a través de eventos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con manifestación demorada).**

**Eventos tempranos (es decir, agudos):** La cardiotoxicidad temprana de idarubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o anomalías de electrocardiograma (ECG), como los cambios no específicos de ondas ST-T. También se han reportado taquiarritmias, incluyendo contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo atrio ventricular y de bloqueo de rama. Estos efectos no son usualmente predictores del desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad demorada, raramente son de importancia clínica y no constituyen generalmente una razón para la discontinuación del tratamiento con idarubicina.

**Eventos tardíos (es decir, con manifestación demorada):** La cardiotoxicidad usualmente se desarrolla en una fase tardía del ciclo de la terapia o en 2 a 3 meses después de la terminación del tratamiento, pero también se han reportado eventos más tardíos, varios meses o años después de la terminación del tratamiento. La cardiomiopatía de manifestación demorada se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular (RFEV) y/o signos y síntomas de falla cardiaca congestiva (FCC) como la disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia, hepatomegalia, oliguria, ascitis, efusión pleural y ritmo de galope. También se han reportado efectos subagudos como son la pericarditis/miocarditis. La FCC es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por las antraciclinas y representa la toxicidad acumulativa limitante de dosis de la droga. Los límites de dosis acumulativa para idarubicina i.v. u oral no han sido definidos. Sin embargo, la cardiomiopatía relacionada con idarubicina fue reportada en un 5% de los pacientes quienes recibieron dosis acumulativas i.v. de 150 a 290 mg/m<sup>2</sup>. Los datos disponibles sobre pacientes tratados con dosis de idarubicina oral acumulativas hasta de 400 mg/m<sup>2</sup> sugieren una baja probabilidad de cardiotoxicidad.

La función cardiaca debe ser evaluada antes que los pacientes inicien el tratamiento con idarubicina y debe ser monitoreada a lo largo de la terapia para minimizar el riesgo de producir deterioro cardiaco severo. El riesgo puede ser disminuido por medio del monitoreo regular de la RFEV durante el tratamiento con pronta discontinuación de idarubicina al primer signo de deterioro de la función. El método cuantitativo apropiado para la evaluación repetida de la función cardiaca (evaluación de la RFEV) incluye el escaneo Multiple Gated Acquisition (MUGA) o la ecocardiografía (ECHO). Se recomienda proceder a una evaluación cardiaca de línea basal con un ECG y ya sea un escaneo MUGA o un ECHO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para aumento de cardiotoxicidad. Se deben realizar determinaciones repetidas de la RFEV de MUGA o ECHO, particularmente con las dosis más altas, acumulativas de antraciclina. La técnica usada para la evaluación debe ser consistente a lo largo del seguimiento.

Los factores de riesgo para toxicidad cardiaca incluyen la enfermedad cardiovascular activa o latente, radioterapia anterior o concomitante en el área mediastínica/pericárdica, terapia anterior con otras antraciclinas o antracenedionas, y uso concomitante de drogas que tienen la habilidad para suprimir la contractilidad cardiaca.

Las antraciclinas, incluyendo idarubicina, no deben ser administradas en combinación con otros agentes cardiotóxicos a menos que la función

cardiaca del paciente esté siendo monitoreada de cerca. Los pacientes que reciben antraciclinas tras la suspensión del tratamiento con otros agentes cardiotóxicos, especialmente aquellos que tienen vidas medias largas como es el caso de trastuzumab, también pueden tener riesgo incrementado de desarrollar cardiotoxicidades. La vida media de trastuzumab es de aproximadamente 28.5 días y la droga puede permanecer en la circulación por hasta 24 semanas. Por consiguiente, los médicos deben evitar la terapia con base en antraciclinas por hasta 24 semanas tras la terminación de trastuzumab, si esto es posible. Si las antraciclinas son usadas antes de haber transcurrido este periodo, se recomienda hacer un monitoreo cercano de la función cardiaca.

El monitoreo de la función cardiaca debe ser particularmente estricto en pacientes quienes reciben dosis acumulativas altas y en aquellos que presenten factores de riesgo.

Sin embargo, la cardiotoxicidad con idarubicina puede ocurrir con dosis acumulativas más bajas, con o sin factores de riesgo cardiacos presentes. Parece haber mayor susceptibilidad a la cardiotoxicidad cardiaca inducida por las antraciclinas en bebés y niños, y se requiere en estos casos hacer una evaluación periódica de largo término de la función cardiaca. Es probable que la toxicidad de idarubicina y de otras antraciclinas o antracenedionas sea aditiva.

#### Toxicidad hematológica:

Idarubicina es un potente supresor de médula ósea. Se presenta mielosupresión severa (principalmente de los leucocitos) en todos los pacientes que reciben una dosis terapéutica de este agente.

Los perfiles hematológicos deben ser evaluados antes y después de cada ciclo de terapia con idarubicina, incluyendo conteos diferenciales de glóbulos blancos (WBC).

La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversibles dosis-dependientes son la manifestación predominante de toxicidad hematológica de idarubicina y la toxicidad aguda limitante de dosis más común de la droga. La leucopenia y la neutropenia son usualmente severas, y pueden presentarse también trombocitopenia y anemia. Los conteos de neutrófilos y plaquetas alcanzan usualmente su nadir 10 a 14 días tras la administración de la droga; sin embargo, los conteos de células generalmente regresan a los niveles normales durante la tercera semana. Durante la fase de mielosupresión severa, se han reportado muertes a raíz de infecciones y/o hemorragias. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión severa incluyen fiebre, infecciones,

sepsis/septicemia, shock séptico, hemorragia, hipoxia de tejidos o muerte. Si ocurre neutropenia febril, el tratamiento con un antibiótico IV es recomendado.

**Leucemia secundaria:** Casos de leucemia secundaria, con o sin fase pre leucémica, han sido reportados en pacientes tratados con antraciclinas, incluyendo idarubicina. La leucemia secundaria es más común cuando estas drogas son administradas en combinación con agentes neoplásicos dañinos para el ADN, cuando los pacientes han recibido un fuerte pre-tratamiento con drogas citotóxicas, o cuando las dosis de antraciclinas han sido escaladas. Estas leucemias pueden tener un periodo de latencia de entre 1 a 3 años.

#### Eventos gastrointestinales:

Idarubicina es emetigénico. La mucositis (principalmente estomacal, y con menor frecuencia esofagitis) aparece generalmente poco tiempo después de la administración de la droga y, si es severa, puede progresar en unos pocos días a ulceraciones de la mucosa. La mayoría de los pacientes se recupera de este evento adverso hasta la tercera semana de terapia.

Ocasionalmente se han observado eventos gastrointestinales severos (como son las perforaciones o sangrado) en pacientes que reciben idarubicina oral quienes han tenido leucemia aguda o una historia de otras patologías, o quienes han recibido medicamentos que se saben conllevan a complicaciones gastrointestinales. En pacientes con enfermedad gastrointestinal con aumento de riesgo de sangrado y/o perforación, el médico tendrá que sopesar los beneficios de la terapia oral de idarubicina versus los riesgos correspondientes.

#### Función hepática y renal:

Teniendo en cuenta que el deterioro de las funciones hepática y/o renal puede afectar la disposición de idarubicina, la función hepática y renal deben ser evaluadas con pruebas de laboratorio clínico convencionales (usando bilirrubina sérica y creatinina sérica como indicadores) antes de y durante el tratamiento. En cierto número de estudios clínicos de Fase III, el tratamiento fue contraindicado si los niveles de bilirrubina y/o creatinina sérica superaban los 2,0 mg/dl.

Con otras antraciclinas, se usa generalmente una reducción del 50% si los niveles de bilirrubina y creatinina están dentro del rango 1,2 – 2,0 mg/dl.

#### Efectos en el lugar de la inyección:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



**Pueden presentarse flebosclerosis como resultado de una inyección en un vaso pequeño o de inyecciones previas en la misma vena. La observación de los procedimientos de administración recomendados puede minimizar el riesgo de flebitis/tromboflebitis en el sitio de la inyección.**

#### **Extravasación:**

**La extravasación de idarubicina durante la inyección intravenosa puede causar dolor local y lesiones severas en los tejidos (vesicación, celulitis severa), e incluso necrosis. Si se presentan signos o síntomas de extravasación durante la administración intravenosa de idarubicina, la infusión de la droga debe ser suspendida inmediatamente.**

**En casos de extravasación, se puede usar dexrazoxano para prevenir o reducir el daño a los tejidos.**

#### **Síndrome de Lisis Tumoral:**

**Idarubicina puede inducir la hiperuricemia como consecuencia del amplio catabolismo de purina que acompaña la rápida lisis, inducida por la droga, de las células neoplásicas ('síndrome de lisis tumoral'). Se deben evaluar los niveles de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en la sangre tras el tratamiento inicial. La hidratación, alcalinización úrica y profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden minimizar las complicaciones potenciales del síndrome de lisis tumoral.**

#### **Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a infecciones:**

**La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapéuticos, incluyendo la idarubicina, puede resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con una vacuna viva debe ser evitada en pacientes que estén recibiendo idarubicina. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; sin embargo, la respuesta a estas vacunas puede verse disminuida.**

#### **Sistema reproductivo:**

**Se recomienda a los varones tratados con clorhidrato de idarubicina adoptar medidas de contracepción durante la terapia y, si es apropiado y la asesoría está disponible, informarse sobre la preservación de semen debido a la posibilidad de que ocurra una infertilidad irreversible causada por la terapia**

#### **Otros:**

**Como ocurre con otros agentes citotóxicos, se han recibido reportes de tromboflebitis y fenómenos de tromboembolia, incluyendo embolia pulmonar, coincidentemente con el uso de idarubicina.**

El producto puede producir una coloración roja de la orina durante 1-2 días tras la administración y los pacientes deben estar informados de este hecho.

#### **Deterioro de fertilidad**

Idarubicina puede inducir daño a los cromosomas de los espermatozoides humanos. Por esta razón, los pacientes del género masculino en tratamiento con idarubicina deben usar métodos de contracepción efectivos hasta por 3 meses después del tratamiento.

#### **Embarazo**

El potencial embriotóxico de idarubicina ha sido demostrado tanto en estudios in vitro como in vivo. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres con potencial de concepción adoptar medidas de contracepción adecuadas durante la terapia, de acuerdo con las instrucciones del médico.

Idarubicina debe solamente ser usada durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. La paciente debe ser informada sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a los pacientes que deseen tener hijos después de completar la terapia tener una consulta de asesoría genética anteriormente, si es apropiado y posible.

**Dosificación y Grupo Etario: Solamente para uso intravenoso.  
No para uso intratecal.**

**La dosis se calcula en función del área de superficie corporal.**

#### **Posología**

##### **Leucemia mielógena aguda (LMA)**

##### **Adultos**

**12 mg/m<sup>2</sup>/día I.V. diariamente durante 3 días en combinación con citarabina. O**

**8 mg/m<sup>2</sup>/día i.v. diariamente por 5 días con/sin combinación.**

##### **Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**

##### **Adultos**

**La dosis sugerida en adultos es de 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. diarios por 3 días en regímenes de combinación adecuados.**

#### **Población pediátrica**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



**10 mg/m<sup>2</sup> I.V. diarios durante 3 días, en regímenes de combinación adecuados.**

**Estos programas de dosificación deben, sin embargo, tener en cuenta el estatus hematológico del paciente y las dosis de otros agentes citotóxicos cuando estos son usados en combinación.**

**La administración del segundo ciclo debe ser postergada en pacientes que desarrollen mucositis severa hasta que haya ocurrido la recuperación de esta toxicidad, y se recomienda una reducción de dosis del 25%.**

**No se debe exceder la dosis máxima total de 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.**

**Pacientes con deterioro hepático y / o renal:**

**Un ajuste de dosis puede ser necesario en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.**

**Vía de administración: Intravenoso.**

**Interacciones: Idarubicina es un potente mielosupresor y es de esperar que los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyan otros agentes con una acción similar induzcan efectos mielo supresores aditivos**

**El uso de idarubicina en la quimioterapia de combinación con otras drogas potencialmente cardiotoxicas, así como el uso concomitante de otros compuestos cardioactivos (por ejemplo los bloqueadores de canal de calcio), requiere el monitoreo de la función cardiaca a lo largo de todo el tratamiento. Los cambios en la función hepática o renal inducidos por la terapias concomitantes pueden afectar el metabolismo de idarubicina, su farmacocinética y eficacia terapéutica y/o toxicidad**

**Un efecto aditivo mielo supresor puede presentarse cuando la radioterapia es dada concomitantemente o dentro de 2-3 semanas antes del tratamiento con idarubicina.**

**El uso concomitante de vacunas vivas atenuadas (por ejemplo, fiebre amarilla) no está recomendado, a raíz de un riesgo de enfermedad sistémica posiblemente fatal. El riesgo aumenta en sujetos que ya se encuentran inmunosuprimidos por su enfermedad subyacente.**

**Se debe usar una vacuna inactivada si está disponible.**

En la combinación de anticoagulantes orales y quimioterapia anticancerígena, se recomienda el aumento de la frecuencia del monitoreo del INR (International Normalised Ratio, o Ratio Normalizado Internacional) ya que no se puede excluir el riesgo de interacción.

**Ciclosporina A:** La coadministración de ciclosporina A como agente quimio-sensibilizador único aumentó el AUC de idarubicina (1.78 veces) y el AUC de idarubicinol (2.46 veces) en pacientes con leucemia aguda. El significado clínico de esta interacción no es conocido. Puede ser necesario un ajuste de dosis en algunos pacientes.

**Efectos Adversos:** Los efectos adversos principales han sido la mielosupresión severa y la toxicidad cardíaca.

Los efectos secundarios aparecen resumidos en la tabla abajo con las frecuencias de MedDRA.

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados aparecen presentados en orden decreciente de seriedad.

<b>Muy comunes</b>	( $\geq 1/10$ )
<b>Comunes</b>	( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )
<b>Poco comunes</b>	( $\geq 1/1,000$ a $<1/100$ )
<b>Raros</b>	( $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$ )
<b>Muy raros</b>	( $<1/10,000$ )
<b>No conocidos</b>	No pueden ser estimados con base en los datos disponibles

<b>Sistema de órganos</b>	
<b>Frecuencia</b>	<b>Efectos secundarios</b>
<b>Infección e</b>	
<b>Muy común</b>	– Infección
<b>Poco común</b>	– Sepsis, Septicemia
<b>Neoplasmas benignos, malignos y no especificados</b>	



<b>(incluyendo quistes y pólipos:</b>	
<b>Poco común</b>	– Leucemias secundarias (leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico)
<b>Perturbaciones de la sangre y del sistema linfático:</b>	
<b>Muy comunes</b>	– Anemia – Leucopenia severa – Neutropenia – Trombocitopenia – Pancitopenia
<b>Perturbaciones del sistema inmunológico:</b>	
<b>Muy raras</b>	– Anafilaxis
<b>Perturbaciones endocrinas</b>	
<b>Muy comunes</b>	– Anorexia
<b>Poco comunes</b>	– Deshidratación
	–
<b>Perturbaciones del metabolismo y de la nutrición</b>	
<b>Poco comunes</b>	– Síndrome de Lisis Tumoral – Hiperuricemia –
<b>Perturbaciones del sistema nervioso:</b>	

<b>Raras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hemorragia cerebral</li> <li>–</li> </ul>
<b>Perturbaciones cardiacas:</b>	
<b>Comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Cardiomiopatías**</b></li> <li>– <b>Bradicardia</b></li> <li>– <b>Taquicardia sinusal</b></li> <li>– <b>Taquiarritmia</b></li> <li>– <b>Reducciones asintomáticas en la fracción de eyección ft ventricular izquierda</b></li> </ul>
<b>Poco comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Anormalidades de ECG*</b></li> <li>– <b>Infarto del miocardio</b></li> <li>– <b>Falla cardiaca congestiva</b></li> </ul>
<b>Muy raras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Miocarditis</b></li> <li>– <b>Bloqueo atrio-ventricular y bloqueo de rama</b></li> <li>– <b>Pericarditis</b></li> </ul>
<b>Perturbaciones vasculares</b>	
<b>Comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Flebitis</b></li> <li>– <b>Tromboflebitis</b></li> <li>– <b>Hemorragia</b></li> </ul>
<b>Poco común</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Shock</b></li> </ul>

<b>Muy raras</b>	– Embolismo pulmonar – Rubor
<b>Perturbaciones Gastrointestinales:</b>	
<b>Muy comunes</b>	– Náusea – Vómito – Mucositis/Estomatitis – Diarrea – Dolor abdominal o sensación de quemazón
<b>Comunes</b>	– Sangrado gastrointestinal
<b>Poco comunes</b>	– Esofagitis – Colitis†
<b>Muy raras</b>	– Erosiones gástricas/ulceraciones gástricas
<b>Perturbaciones hepatobiliares</b>	
<b>Comunes</b>	– Elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina
<b>Perturbaciones de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
<b>Muy comunes</b>	– Alopecia (usualmente reversible) –
<b>Comunes</b>	– Rash

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rasquiña</li> <li>- Hipersensibilidad de la piel irradiada ‡</li> </ul>
<b>Poco comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperpigmentación de la piel y uñas</li> <li>- Urticaria</li> <li>- Celulitis§</li> <li>- Necrosis de los tejidos</li> </ul>
<b>Muy raros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema acral</li> </ul>
<b>No conocidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reacción local</li> </ul>
<b>Perturbaciones del tracto renal y urinario</b>	
<b>Muy comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orina de color rojo durante 1-2 días tras el tratamiento</li> </ul>
<b>Perturbaciones generales y reacciones en el sitio de la infusión:</b>	
<b>Muy comunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre</li> <li>- Dolor de cabeza</li> <li>- Escalofríos</li> </ul>

\* Cambios de segmento ST no específicos

\*\* Signos y síntomas asociados

† Incluyendo enterocolitis severa / enterocolitis neutropénica con perforación

‡ 'Reacción de retiro de radiación'

§ Este evento puede ser severo

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas Sistema hematopoiético

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



La mielo supresión acentuada es el efecto adverso más severo del tratamiento de idarubicina. Sin embargo, el procedimiento es necesario para la eliminación de las células leucémicas

#### **Cardiotoxicidad**

CHF con riesgo para la vida es la forma más severa de cardiomiopatía inducida por la antraciclina y representa la toxicidad limitante de dosis de la droga

#### **Gastrointestinal**

Estomatitis y en casos severos ulceración de las mucosas, deshidratación causada por el vómito severo y diarrea; riesgo de perforación del colon, etc.

#### **Lugar de administración**

Flebitis/tromboflebitis y medidas de prevención discutidas en la sección 4.2; los infiltrados paravenosos no intencionales pueden causar dolor, celulitis severa y necrosis de tejidos.

#### **Otras reacciones adversas: hiperuricemia**

La prevención de síntomas por hidratación, alcalinización de la orina y profilaxis con alopurinol pueden minimizar las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

**Condición de venta: Venta con formula facultativa.**

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

### **3.1.6. NUEVA CONCENTRACIÓN**

#### **3.1.6.1. NUEVID**

Expediente : 20052952  
Radicado : 2012105587  
Fecha : 2012/09/06  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D<sub>3</sub>.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres en riesgo o deficiencia de Vitamina D.

**Contraindicaciones:** Está contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D<sub>3</sub>, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D<sub>3</sub>.

**Advertencias y Precauciones:**

**Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

**Insuficiencia Renal:** De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

**Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

**Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías:** como ARRITMIA CARDIACA. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.

**Cálculos Renales:** Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

**Pacientes en tratamiento con digitálicos.** Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

**Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D,** como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

**Dosificación y Grupo Etario:** Una tableta una vez a la semana.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Vía de administración: Oral.

Interacciones: Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona): Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

Digoxina: Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.

Ketoconazol: Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.

Efectos Adversos: Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria.

Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.

Condición de venta: Venta libre.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación farmacológica del producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva concentración para el producto de la referencia únicamente con la indicación de: Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 7000 UI de Vitamina D en forma de Colecalciferol o Vitamina D<sub>3</sub>.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y deficiencia de Vitamina D.

**Contraindicaciones:** Esta contraindicado en todas las enfermedades asociadas con hipercalcemia, así como en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Vitamina D<sub>3</sub>, a algunos de los excipientes de la fórmula o a otros fármacos de la misma clase, o exista evidencia de antecedentes de toxicidad a la vitamina D<sub>3</sub>.

**Advertencias y Precauciones:**

**Insuficiencia hepática o insuficiencia biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el colecalciferol, al no producirse sales biliares. De igual manera, el hígado es necesario para producir el calcifediol, por lo que en caso de una insuficiencia hepática grave, puede que no se produzca la forma activa de la vitamina D.

**Insuficiencia Renal:** De igual manera, el riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (CLcr menor a 30 ml/minuto), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

**Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxilasa va a ser activada por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del colecalciferol.

**Insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías:** como ARRITMIA CARDIACA. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, ya que el calcio puede producir arritmias.



**Cálculos Renales:** Se debe controlar la calcemia en aquellos pacientes con cálculos renales, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Es preferible no administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, salvo que los beneficios superen a los riesgos.

**Pacientes en tratamiento con digitálicos.** Se debe controlar los niveles de calcemia en aquellos pacientes que reciban conjuntamente calcio, suplementos de vitamina D y digoxina, ya que en caso de hipercalcemia el calcio puede potenciar los efectos y la toxicidad de la digoxina.

**Patologías que afecten a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D,** como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn, o en resecciones quirúrgicas intestinales.

**Dosificación y Grupo Etario:** Una tableta una vez a la semana.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** Antiácidos con magnesio (almagato, almasilato, magaldrato y otras sales): El colecalciferol también favorece la absorción de magnesio, por lo que podría dar lugar, en ocasiones, a una hipermagnesemia cuando se administra con sales de magnesio, sobre todo en individuos con insuficiencia renal.

**Antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y primidona):** Se han observado disminuciones de los niveles séricos de vitamina D y de sus efectos farmacológicos. Este efecto podría ser causado por una inducción del metabolismo hepático por parte de los anticonvulsivantes. Además, la fenitoína podría reducir la absorción de calcio. Se sugiere realizar un control clínico de los pacientes que reciban vitamina D y anticonvulsivantes, siendo necesario en ocasiones, un aumento de la dosis de los suplementos de vitamina D.

**Digoxina:** Aunque no hay datos que lo avalen, teóricamente, la hipercalcemia que puede ser producida por la vitamina D podría dar lugar a un aumento de la toxicidad de la digoxina, con la aparición de arritmias.  
**Ketoconazol:** Se ha descrito una disminución de los niveles de calcitriol en pacientes en tratamiento con ketoconazol, que podría generar una disminución de los efectos farmacológicos. Los efectos podrían ser debidos a la inhibición de enzimas que transforman el colecalciferol en sus metabolitos activos.

**Resinas de intercambio iónico: (colestiramina, colestipol). Las resinas de intercambio iónico podrían disminuir la absorción de vitamina D cuando se administran conjuntamente, existiendo la posibilidad de un fracaso terapéutico. Por consiguiente, parece recomendable espaciar la administración de ambos compuestos.**

**Efectos Adversos: Metabólicas: Los primeros signos y síntomas de hipercalcemia pueden ser cefalea, anorexia, náuseas, vómitos, sabor metálico, estreñimiento, dolor abdominal, sequedad de boca, debilidad, fatiga, dolor muscular y óseo, ataxia, tinnitus y vértigo. Más tarde, la hipercalcemia puede resultar en confusión mental, prurito, coma, hipertensión, arritmias cardíacas, convulsiones, calcificación metastásica, e insuficiencia renal manifiesta por poliuria, nocturia, polidipsia, y proteinuria.**

**Los efectos secundarios metabólicos han incluido hipercalcemia.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica.**

**Norma farmacológica: 8.2.6.0.N20**

### **3.1.6.2. NAPROXENO 375 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20051136  
Radicado : 2012086298 / 12085929  
Fecha : 2012/07/26  
Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada cápsula (con microgránulos) contiene 375 mg de Naproxeno base.

Forma farmacéutica: Cápsula (con microgránulos)

Indicaciones: Analgésico, antipirético, antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs. Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica. Disfunción hepática moderada severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min.). Se recomienda iniciar el tratamiento

con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Precauciones: En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol (referencia Acta No. 53 de 2010 numeral 3.1.2.20; Acta No. 35 de 2008 numeral 2.5.10).

Precauciones y Advertencias: Antecedentes de úlcera péptica, sangrado; enfermedad CV (ICC, hipertensión), deshidratación, disfunción renal o hepática, y pacientes recibiendo anticoagulantes, embarazo y lactancia; menores de un año; no asociar con alcohol. En cirrosis, alcoholismo crónico y ancianos usar la dosis efectiva mínima. En embarazo, específicamente en 3er. trimestre, la coadministración de algunos AINEs (excepto ácido acetilsalicílico) en animales de experimentación con dosis altas de quinolonas, ha demostrado que puede producir convulsiones. Suspender al menos 4-6 vidas medias (4 días) antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

Dosificación y Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 12 horas.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Hidantoínas, anticoagulantes, sulfonilúreas administrados simultáneamente con naproxeno pueden aumentar la concentración sanguínea de droga libre de manera significativa. El efecto natriurético de la furosemida puede ser inhibido por el naproxeno. Inhibición renal de la depuración de litio. Al igual que otros AINE puede disminuir el efecto antihipertensivo del propanolol y otros betabloqueantes. El Probenecid alarga la vida media del naproxeno. El metotrexato disminuye la secreción de naproxeno en el nivel de los túbulos renales.

La administración concomitante de antiácidos o colestiramina puede retardar la absorción de Naproxeno pero no afecta al grado de absorción. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno pero no afecta al grado de absorción. Dada su intensa fijación a la albúmina sérica, teóricamente el Naproxeno puede interactuar con otros fármacos que se unan a la albúmina, como los anticoagulantes cumarínicos, las sulfonilúreas, las hidantoínas y otros AINE, incluido el ácido acetilsalicílico. Se vigilará a los pacientes tratados simultáneamente con una hidantoína, una sulfonamida o una sulfonilúrea, por si fuera necesario ajustar la dosis. Aunque en los estudios clínicos no se han observado interacciones significativas entre el Naproxeno y los anticoagulantes cumarínicos, se recomienda precaución, dado que se han descrito interacciones con otros fármacos no esteroides de esta clase, la

fracción libre de la warfarina puede aumentar sustancialmente en ciertas personas y el Naproxeno altera la función plaquetaria.

Administrado simultáneamente, el probenecid aumenta la concentración plasmática de Naproxeno y prolonga considerablemente su semivida plasmática; por ello, esta asociación farmacológica exige cautela. La administración concomitante de metotrexato debe efectuarse asimismo con precaución, ya que se ha observado que el Naproxeno y otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas disminuyen el aclaramiento del metotrexato, lo cual podría potenciar su toxicidad.

Como otros AINE, el Naproxeno puede inhibir el efecto natriurético de la furosemida. Se ha observado inhibición del aclaramiento renal del litio, lo que condujo a un aumento de concentración plasmática. El Naproxeno puede reducir el efecto antihipertensor de los betabloqueantes. Al igual que otros AINEs, el Naproxeno puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Si se reduce o retira la administración de esteroides durante el tratamiento con Naproxeno, la disminución de la dosis de esteroides debe ser lenta y los pacientes han de ser vigilados estrechamente para detectar cualquier indicio de efectos secundarios, incluida una insuficiencia renal o una exacerbación de los síntomas de artritis.

Efecto sobre citocromo P-450: Sustrato de CYP1A2, 2C8/9.

Aumento de efecto/tóxico: El naproxeno puede desplazar otras drogas muy unidas a proteínas aumentando el efecto de anticoagulantes orales, hidantoínas, salicilatos, sulfonamidas y sulfonilúreas de 1a. generación.

Naproxeno y warfarina: Aumenta la warfarina libre.

Naproxeno y probenecid: Aumenta los niveles de naproxeno.

Naproxeno y metotrexate: Aumenta y prolonga metotrexate, que pudiera ser fatal. Puede aumentar niveles de litio y ciclosporina. Los corticosteroides pueden aumentar riesgo de sangrado GI.

Disminución de efecto: Los AINEs pueden disminuir el efecto de algunos antihipertensivos (IECAs, antagonistas ARA, diuréticos de asa y tiazidas).  
Interacción con alimentos: Evitar alcohol (aumento de irritación gástrica). Los alimentos pueden disminuir tasa de absorción.

Evitar: Uña de gato, dong quai, ajo, ginkgo, trébol rojo, té verde, ginseng (todos tienen actividad antiplaquetaria).

#### Efectos Adversos:

Trastornos gastrointestinales: Las reacciones más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, epigastralgia.

Reacciones más serias que pueden ocurrir ocasionalmente son: Hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica (con hemorragia y perforación) y colitis. Reacciones de hipersensibilidad y dérmicas: Rash cutáneo, urticaria, angioedema, reacciones de anafilaxia, neumonitis eosinofílica, alopecia, eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson, epidermólisis y reacciones de fotosensibilidad (porfiria cutánea o epidermólisis ampollar).

Sistema nervioso central: Cefalea, insomnio y dificultad para concentrarse.

Hemáticas: Trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplásica y hemolítica (raramente).

Otras: Tinnitus, deterioro en la audición, vértigo y edema periférico, ictericia, hepatitis fatal, nefropatía, hematuria, alteraciones visuales, vasculitis, meningitis aséptica, estomatitis ulcerativa (raramente).

Condición de Venta: Con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de lo siguiente para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Nueva forma farmacéutica cápsula.
- Nueva concentración 375 mg.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica.
- Nueva forma farmacéutica cápsula.
- Nueva concentración 375 mg.

**Composición:** Cada cápsula (con microgránulos) contiene 375 mg de Naproxeno base.

**Forma farmacéutica:** Cápsula (con microgránulos)

**Indicaciones:** Analgésico, antipirético, antiinflamatorio no esteroide.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico o a otros AINEs.

**Asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Desórdenes de la coagulación. Enfermedad cardiovascular. Úlcera péptica. Disfunción hepática moderada severa. No administrar durante el embarazo en especial durante el tercer trimestre y la lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min.). Se recomienda iniciar el tratamiento con las dosis más bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.**

**Precauciones:** En pacientes ancianos utilizar la dosis mínima. Evítese tomar este producto simultáneamente con alcohol (referencia Acta No. 53 de 2010 numeral 3.1.2.20; Acta No. 35 de 2008 numeral 2.5.10).

**Precauciones y Advertencias:** Antecedentes de úlcera péptica, sangrado; enfermedad CV (ICC, hipertensión), deshidratación, disfunción renal o hepática, y pacientes recibiendo anticoagulantes, embarazo y lactancia; menores de un año; no asociar con alcohol. En cirrosis, alcoholismo crónico y ancianos usar la dosis efectiva mínima. En embarazo, específicamente en 3er. trimestre, la coadministración de algunos AINES (excepto ácido acetilsalicílico) en animales de experimentación con dosis altas de quinolonas, ha demostrado que puede producir convulsiones. Suspender al menos 4-6 vidas medias (4 días) antes de cualquier procedimiento dental o quirúrgico.

**Dosificación y Grupo Etario:** Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 12 horas.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones:** Hidantoínas, anticoagulantes, sulfonilúreas administrados simultáneamente con naproxeno pueden aumentar la concentración sanguínea de droga libre de manera significativa. El efecto natriurético de la furosemida puede ser inhibido por el naproxeno. Inhibición renal de la depuración de litio. Al igual que otros AINE puede disminuir el efecto antihipertensivo del propanolol y otros betabloqueantes. El Probenecid alarga la vida media del naproxeno. El metotrexato disminuye la secreción de naproxeno en el nivel de los túbulos renales.

**La administración concomitante de antiácidos o colestiramina puede retardar la absorción de Naproxeno pero no afecta al grado de absorción. La ingestión concomitante de alimentos puede retardar la absorción de naproxeno pero no afecta al grado de absorción. Dada su intensa fijación a la albúmina sérica, teóricamente el Naproxeno puede interactuar con otros fármacos que se unan a la albúmina, como los anticoagulantes**

cumarínicos, las sulfonilúreas, las hidantoínas y otros AINE, incluido el ácido acetilsalicílico. Se vigilará a los pacientes tratados simultáneamente con una hidantoína, una sulfonamida o una sulfonilúrea, por si fuera necesario ajustar la dosis. Aunque en los estudios clínicos no se han observado interacciones significativas entre el Naproxeno y los anticoagulantes cumarínicos, se recomienda precaución, dado que se han descrito interacciones con otros fármacos no esteroides de esta clase, la fracción libre de la warfarina puede aumentar sustancialmente en ciertas personas y el Naproxeno altera la función plaquetaria.

Administrado simultáneamente, el probenecid aumenta la concentración plasmática de Naproxeno y prolonga considerablemente su semivida plasmática; por ello, esta asociación farmacológica exige cautela. La administración concomitante de metotrexato debe efectuarse asimismo con precaución, ya que se ha observado que el Naproxeno y otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas disminuyen el aclaramiento del metotrexato, lo cual podría potenciar su toxicidad.

Como otros AINE, el Naproxeno puede inhibir el efecto natriurético de la furosemida. Se ha observado inhibición del aclaramiento renal del litio, lo que condujo a un aumento de concentración plasmática. El Naproxeno puede reducir el efecto antihipertensor de los betabloqueantes. Al igual que otros AINEs, el Naproxeno puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal asociada al uso con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Si se reduce o retira la administración de esteroides durante el tratamiento con Naproxeno, la disminución de la dosis de esteroides debe ser lenta y los pacientes han de ser vigilados estrechamente para detectar cualquier indicio de efectos secundarios, incluida una insuficiencia renal o una exacerbación de los síntomas de artritis.

**Efecto sobre citocromo P-450: Sustrato de CYP1A2, 2C8/9.**

**Aumento de efecto/tóxico:** El naproxeno puede desplazar otras drogas muy unidas a proteínas aumentando el efecto de anticoagulantes orales, hidantoínas, salicilatos, sulfonamidas y sulfonilúreas de 1a. generación.

**Naproxeno y warfarina:** Aumenta la warfarina libre.

**Naproxeno y probenecid:** Aumenta los niveles de naproxeno.

**Naproxeno y metotrexate:** Aumenta y prolonga metotrexate, que pudiera ser fatal. Puede aumentar niveles de litio y ciclosporina. Los corticosteroides pueden aumentar riesgo de sangrado GI.

**Disminución de efecto:** Los AINEs pueden disminuir el efecto de algunos antihipertensivos (IECAs, antagonistas ARA, diuréticos de asa y tiazidas).  
**Interacción con alimentos:** Evitar alcohol (aumento de irritación gástrica).  
Los alimentos pueden disminuir tasa de absorción.

**Evitar:** Uña de gato, dong quai, ajo, ginkgo, trébol rojo, té verde, ginseng (todos tienen actividad antiplaquetaria).

**Efectos Adversos:**

**Trastornos gastrointestinales:** Las reacciones más frecuentes son náuseas, vómitos, dolor abdominal, epigastralgia.

Reacciones más serias que pueden ocurrir ocasionalmente son: Hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica (con hemorragia y perforación) y colitis. Reacciones de hipersensibilidad y dérmicas: Rash cutáneo, urticaria, angioedema, reacciones de anafilaxia, neumonitis eosinofílica, alopecia, eritema multiforme; síndrome de Stevens-Johnson, epidermólisis y reacciones de fotosensibilidad (porfiria cutánea o epidermólisis ampollar).

**Sistema nervioso central:** Cefalea, insomnio y dificultad para concentrarse.

**Hemáticas:** Trombocitopenia, granulocitopenia, anemia aplásica y hemolítica (raramente).

**Otras:** Tinnitus, deterioro en la audición, vértigo y edema periférico, ictericia, hepatitis fatal, nefropatía, hematuria, alteraciones visuales, vasculitis, meningitis aséptica, estomatitis ulcerativa (raramente).

**Condición de Venta:** Con fórmula médica.

**Norma farmacológica:** 5.2.0.0.N10

## 3.2. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

### 3.2.1. HB ONCOPROST

Expediente : 20053469  
Radicado : 2012111737  
Fecha : 2012/09/19  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.  
Fabricante : Genepharm S.A.

Composición:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamide  
Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamide.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

**50 mg:** Indicado en tratamiento de cáncer de próstata avanzado en combinación con la terapia de LHRH análogo o castración quirúrgica.

**150 mg:** Está indicado solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad. También está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico para quienes la castración quirúrgica u otras intervenciones médicas no se consideran adecuadas o aceptables.

Contraindicaciones:

**50 mg:** Está contraindicado en mujeres y niños. No debe administrarse a cualquier paciente que haya demostrado una reacción de hipersensibilidad a su uso. La administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamide está contraindicado.

**150 mg:** Está contraindicado en mujeres y niños. No debe administrarse a pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. La administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamide está contraindicada.

Precauciones y Advertencias:

**50 mg:** La Bicalutamide se metaboliza principalmente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría llevar a una mayor acumulación de Bicalutamide. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Deben ser consideradas pruebas periódicas de la función hepática debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas. La mayoría de los cambios se espera que ocurran dentro de los primeros 6 meses de terapia con Bicalutamide. Cambios severos hepáticos se han observado en raras ocasiones. Debe suspenderse si los cambios son severos. El tratamiento con Bicalutamide se ha demostrado que inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), como tal debe tenerse precaución cuando se administra conjuntamente con fármacos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4.

**150 mg:** La Bicalutamide se metaboliza principalmente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría llevar a una mayor acumulación de Bicalutamide.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Deben ser consideradas pruebas periódicas de la función hepática debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas. La mayoría de los casos se espera que ocurran dentro de los primeros 6 meses de terapia con Bicalutamide. Cambios severos hepáticos e insuficiencia hepática se han observado en raras ocasiones con Bicalutamide. La terapia con Bicalutamide debe suspenderse si los cambios son severos. Para los pacientes que tienen una progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado, la cesación de la terapia Bicalutamide debe ser considerada. El tratamiento con Bicalutamide se ha demostrado que inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), como tal se debe tener precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4. Los pacientes sensibles deben saber que cada comprimido contiene 188mg Bicalutamide de lactosa monohidrato..

Dosificación y Grupo Etario:

### **50 mg:**

Adultos, incluyendo ancianos: Se recomienda tomar un (1) comprimido (50 mg) vía oral una vez al día. El tratamiento con Bicalutamide debe empezar por lo menos 3 días antes de iniciar el tratamiento con un análogo de LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

Niños: Bicalutamide está contraindicado en niños.

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

Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. El aumento de la acumulación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

### **150 mg:**

Adultos, incluyendo ancianos: Se recomienda tomar un (1) comprimido de 150 mg por vía oral una vez al día.

Bicalutamide debe tomarse de forma continua durante al menos 2 años o hasta progresión de la enfermedad.

Pacientes con Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis es necesaria para los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática leve. El aumento de la

acumulación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: **50 mg y 150 mg:**

No existe evidencia de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre Bicalutamide y LHRH análogos.

Estudios in vitro han demostrado que el R-Bicalutamide es un inhibidor del CYP 3A4, con menores efectos inhibitorios en CYP 2 9, 2 C 19 y 2 6 actividad.

Aunque estudios clínicos utilizando antipirina como marcador de citocromo P450 (CYP) la actividad no mostró evidencia de una interacción de drogas potenciales con Bicalutamide, lo cual significa que la exposición de midazolam (AUC) se incrementó hasta un 80%, después de la administración concomitante de Bicalutamide durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho este aumento podría ser de relevancia. Como tal, el uso concomitante de terfenadina, Astemizol y cisaprida está contraindicada y se debe tener cuidado con la administración concomitante de Bicalutamide con compuestos como antagonistas del calcio y ciclosporina. La reducción de la dosis puede ser requerida para estos medicamentos especialmente si hay evidencia de efectos adversos o mejoradas de drogas. De ciclosporina, se recomienda que las concentraciones plasmáticas y condición clínica estén estrechamente supervisados posterior al inicio o cese de la terapia de Bicalutamide.

Se debe tener cuidado al prescribir Bicalutamide con otros fármacos que pueden inhibir la oxidación de drogas por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría resultar en concentraciones plasmáticas mayores de Bicalutamide que teóricamente podrían conducir a un aumento en los efectos secundarios.

Estudios in vitro han demostrado que la Bicalutamide puede desplazar a la warfarina anticoagulante, la cumarina, desde los sitios sus proteínas. Se recomienda por tanto que si se inicia tratamiento con Bicalutamide en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes de la familia de la cumarina, debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina.

Efectos Adversos:

**50 mg:** Bicalutamide en general, ha sido bien tolerado con pocos retiros debido a eventos adversos.

- Raros efectos cardiovasculares como angina, insuficiencia cardíaca, defectos de conducción incluyendo prolongaciones de intervalo PR y QT, arritmias y cambios inespecíficos en el ECG se han observado.
- Trombocitopenia raramente se ha reportado.
- Además, se reportaron las siguientes experiencias adversas en ensayos clínicos (como posibles reacciones adversas en la opinión de los médicos investigadores, con una frecuencia de 1%) durante el tratamiento con Bicalutamide más un análogo de LHRH. No hay relación causal de estas experiencias con el tratamiento con la droga y algunas de las experiencias reportadas son aquellas que ocurren comúnmente en pacientes de edad avanzada:
  - Sistema cardiovascular: Insuficiencia cardíaca.
  - Sistema gastrointestinal: Anorexia, estreñimiento, boca seca, dispepsia y flatulencia.
  - Sistema Nervioso Central: Mareos, insomnio, somnolencia, disminución de la libido.
  - Sistema respiratorio: Disnea.
  - Urogenital: Impotencia, nicturia.
  - Hematológico: Anemia.
  - Piel y apéndices: Alopecia, erupción, sudoración, hirsutismo.
  - Nutricionales y metabólicas: Diabetes mellitus, hiperglucemia, edema, aumento de peso, pérdida de peso.
  - Todo el cuerpo: Dolor abdominal, escalofríos, dolor en el pecho, dolor de cabeza, dolor, dolor pélvico.

**150 mg:** La acción farmacológica de bicalutamide puede dar lugar a ciertos efectos indeseables. Estos incluyen los siguientes:

Muy común (> 10%):

Ginecomastia, sensibilidad en los senos. La mayoría de los pacientes que reciben Bicalutamide como monoterapia experimentan ginecomastia o dolor de mama. En estudios se consideraron estos síntomas graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia no se puede resolver espontáneamente tras el cese de la terapia, especialmente después de un tratamiento prolongado.

Común o frecuente (1% y < 10%):

Sofocos, prurito, astenia, alopecia, recrecimiento del pelo, piel seca, disminución de la libido, náuseas, impotencia, anemia y ganancia de peso. Cambios hepáticos (niveles elevados de transaminasas, colestasis e ictericia), que son rara vez graves. Los cambios fueron frecuentemente transitorios, se resuelven o mejoran con terapia continuada o tras el cese de la terapia.

Poco frecuente (0,1% a < 1%):

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Dolor abdominal, depresión, dispepsia, hematuria, trombocitopenia y enfermedad pulmonar intersticial.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y edema angioneurótico.

Raras (> 0,01% y < 0.1%)

Insuficiencia hepática se ha producido raramente en pacientes tratados con Bicalutamide pero no se ha establecido una relación causal con certeza. Pruebas de función hepática periódica deben considerarse.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 mg y 150 mg.

- Evaluación farmacológica.
- Estudios Farmacocinéticos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia en las concentraciones de 50 mg y 150 mg.:

**Composición:**

Cada comprimido contiene 50 mg de bicalutamide

Cada comprimido contiene 150 mg de bicalutamide.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:**

**50 mg:** Indicado en tratamiento de cáncer de próstata avanzado en combinación con la terapia de LHRH análogo o castración quirúrgica.

**150 mg:** Está indicado solo o como adyuvante a la prostatectomía radical o la radioterapia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado con alto riesgo de progresión de la enfermedad. También está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado no metastásico para quienes la castración quirúrgica u otras intervenciones médicas no se consideran adecuadas o aceptables.

**Contraindicaciones:**

**50 mg:** Está contraindicado en mujeres y niños. No debe administrarse a cualquier paciente que haya demostrado una reacción de

hipersensibilidad a su uso. La administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamide está contraindicado.

**150 mg:** Está contraindicado en mujeres y niños. No debe administrarse a pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. La administración concomitante de terfenadina, astemizol o cisaprida con bicalutamide está contraindicada.

#### Precauciones y Advertencias:

**50 mg:** La Bicalutamide se metaboliza principalmente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría llevar a una mayor acumulación de Bicalutamide. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Deben ser consideradas pruebas periódicas de la función hepática debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas. La mayoría de los cambios se espera que ocurran dentro de los primeros 6 meses de terapia con Bicalutamide. Cambios severos hepáticos se han observado en raras ocasiones. Debe suspenderse si los cambios son severos. El tratamiento con Bicalutamide se ha demostrado que inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), como tal debe tenerse precaución cuando se administra conjuntamente con fármacos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4.

**150 mg:** La Bicalutamide se metaboliza principalmente en el hígado. Los datos sugieren que su eliminación puede ser más lenta en sujetos con insuficiencia hepática grave y esto podría llevar a una mayor acumulación de Bicalutamide. Por lo tanto, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa. Deben ser consideradas pruebas periódicas de la función hepática debido a la posibilidad de alteraciones hepáticas. La mayoría de los casos se espera que ocurran dentro de los primeros 6 meses de terapia con Bicalutamide. Cambios severos hepáticos e insuficiencia hepática se han observado en raras ocasiones con Bicalutamide. La terapia con Bicalutamide debe suspenderse si los cambios son severos. Para los pacientes que tienen una progresión objetiva de la enfermedad junto con PSA elevado, la cesación de la terapia Bicalutamide debe ser considerada. El tratamiento con Bicalutamide se ha demostrado que inhibe el citocromo P450 (CYP 3A4), como tal se debe tener precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos metabolizados predominantemente por el CYP 3A4. Los pacientes sensibles deben saber que cada comprimido contiene 188mg Bicalutamide de lactosa monohidrato..

#### Dosificación y Grupo Etario:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



**50 mg:**

**Adultos, incluyendo ancianos:** Se recomienda tomar un (1) comprimido (50 mg) vía oral una vez al día. El tratamiento con Bicalutamide debe empezar por lo menos 3 días antes de iniciar el tratamiento con un análogo de LHRH, o al mismo tiempo que la castración quirúrgica.

**Niños:** Bicalutamide está contraindicado en niños.

**Pacientes con Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. El aumento de la acumulación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

**150 mg:**

**Adultos, incluyendo ancianos:** Se recomienda tomar un (1) comprimido de 150 mg por vía oral una vez al día.

**Bicalutamide debe tomarse de forma continua durante al menos 2 años o hasta progresión de la enfermedad.**

**Pacientes con Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis es necesaria para los pacientes con insuficiencia renal.

**Pacientes con Insuficiencia hepática:** No se requiere ajuste de dosis es necesaria para los pacientes con insuficiencia hepática leve. El aumento de la acumulación puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

**Vía de administración:** Oral.

**Interacciones: 50 mg y 150 mg:**

**No existe evidencia de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas entre Bicalutamide y LHRH análogos.**

**Estudios in vitro han demostrado que el R-Bicalutamide es un inhibidor del CYP 3A4, con menores efectos inhibitorios en CYP 2 9, 2 C 19 y 2 6 actividad.**

**Aunque estudios clínicos utilizando antipirina como marcador de citocromo P450 (CYP) la actividad no mostró evidencia de una interacción de drogas potenciales con Bicalutamide, lo cual significa que la exposición de midazolam (AUC) se incrementó hasta un 80%, después de la administración concomitante de Bicalutamide durante 28 días. Para fármacos con un índice terapéutico estrecho este aumento podría ser de**

relevancia. Como tal, el uso concomitante de terfenadina, Astemizol y cisaprida está contraindicada y se debe tener cuidado con la administración concomitante de Bicalutamide con compuestos como antagonistas del calcio y ciclosporina. La reducción de la dosis puede ser requerida para estos medicamentos especialmente si hay evidencia de efectos adversos o mejoradas de drogas. De ciclosporina, se recomienda que las concentraciones plasmáticas y condición clínica estén estrechamente supervisados posterior al inicio o cese de la terapia de Bicalutamide.

Se debe tener cuidado al prescribir Bicalutamide con otros fármacos que pueden inhibir la oxidación de drogas por ejemplo, cimetidina y ketoconazol. En teoría, esto podría resultar en concentraciones plasmáticas mayores de Bicalutamide que teóricamente podrían conducir a un aumento en los efectos secundarios.

Estudios in vitro han demostrado que la Bicalutamide puede desplazar a la warfarina anticoagulante, la cumarina, desde los sitios sus proteínas. Se recomienda por tanto que si se inicia tratamiento con Bicalutamide en pacientes que ya están recibiendo anticoagulantes de la familia de la cumarina, debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina.

#### Efectos Adversos:

**50 mg:** Bicalutamide en general, ha sido bien tolerado con pocos retiros debido a eventos adversos.

- Raros efectos cardiovasculares como angina, insuficiencia cardíaca, defectos de conducción incluyendo prolongaciones de intervalo PR y QT, arritmias y cambios inespecíficos en el ECG se han observado.
- Trombocitopenia raramente se ha reportado.
- Además, se reportaron las siguientes experiencias adversas en ensayos clínicos (como posibles reacciones adversas en la opinión de los médicos investigadores, con una frecuencia de 1%) durante el tratamiento con Bicalutamide más un análogo de LHRH. No hay relación causal de estas experiencias con el tratamiento con la droga y algunas de las experiencias reportadas son aquellas que ocurren comúnmente en pacientes de edad avanzada:
- Sistema cardiovascular: Insuficiencia cardíaca.
- Sistema gastrointestinal: Anorexia, estreñimiento, boca seca, dispepsia y flatulencia.
- Sistema Nervioso Central: Mareos, insomnio, somnolencia, disminución de la libido.
- Sistema respiratorio: Disnea.
- Urogenital: Impotencia, nicturia.
- Hematológico: Anemia.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)





- **Piel y apéndices:** Alopecia, erupción, sudoración, hirsutismo.
- **Nutricionales y metabólicas:** Diabetes mellitus, hiperglucemia, edema, aumento de peso, pérdida de peso.
- **Todo el cuerpo:** Dolor abdominal, escalofríos, dolor en el pecho, dolor de cabeza, dolor, dolor pélvico.

**150 mg:** La acción farmacológica de bicalutamide puede dar lugar a ciertos efectos indeseables. Estos incluyen los siguientes:

**Muy común (> 10%):**

**Ginecomastia, sensibilidad en los senos.** La mayoría de los pacientes que reciben Bicalutamide como monoterapia experimentan ginecomastia o dolor de mama. En estudios se consideraron estos síntomas graves hasta en un 5% de los pacientes. La ginecomastia no se puede resolver espontáneamente tras el cese de la terapia, especialmente después de un tratamiento prolongado.

**Común o frecuente (1% y < 10%):**

**Sofocos, prurito, astenia, alopecia, recrecimiento del pelo, piel seca, disminución de la libido, náuseas, impotencia, anemia y ganancia de peso.**

**Cambios hepáticos (niveles elevados de transaminasas, colestasis e ictericia), que son rara vez graves.** Los cambios fueron frecuentemente transitorios, se resuelven o mejoran con terapia continuada o tras el cese de la terapia.

**Poco frecuente (0,1% a < 1%):**

**Dolor abdominal, depresión, dispepsia, hematuria, trombocitopenia y enfermedad pulmonar intersticial.**

**Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y edema angioneurótico.**

**Raras (> 0,01% y < 0.1%)**

**Insuficiencia hepática se ha producido raramente en pacientes tratados con Bicalutamide pero no se ha establecido una relación causal con certeza. Pruebas de función hepática periódica deben considerarse.**

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica.

**Norma farmacológica:** 6.0.0.0.N10

### 3.2.2. LETROZOLE HB 2.5 mg

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Expediente : 20053470  
Radicado : 2012111740  
Fecha : 2012/09/19  
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S.  
Fabricante : Genepharm S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Letrozole.

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

Coadyuvante prolongado en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

Tratamiento de primera línea en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

Tratamiento en cáncer de seno avanzado en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos.

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

Estado endocrino premenopáusico

Embarazo

Lactancia.

Precauciones y Advertencias: En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis recomendada es de 2, 5 mg: Una tableta tomada oralmente una vez al día con un poco de líquido

Pacientes adultos y ancianos

La dosis recomendada de Letrozol es 2,5 mg una vez al día. Ningún ajuste de dosis es necesario para los pacientes ancianos.

Como adyuvante, se recomienda tratar durante 5 años o hasta que ocurra la recaída del tumor. En el tratamiento como adyuvante, se cuenta con

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



experiencia clínica disponible para 2 años (la duración media del tratamiento fue de 25 meses).

Como adyuvante extendida, la experiencia clínica está disponible para 4 años (duración media del tratamiento).

En pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, debe continuar el tratamiento con Letrozol hasta que la progresión tumoral sea evidente.

Niños: No es aplicable.

Pacientes con disfunción hepática o renal:  
Ningún ajuste de dosis es necesario para los pacientes con insuficiencia renal con creatinina superior a 30 ml/min.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Estudios clínicos de interacción con cimetidina y warfarina indican que la coadministración de Letrozol con estos fármacos no provoca interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Además, una revisión de la base de datos de prueba clínica no ha indicado ninguna evidencia de interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos comúnmente recetados.

No existe ninguna experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de Letrozol en combinación con otros agentes anticancerígenos.

In vitro, Letrozol inhibe el citocromo P450 isoenzimas 2A6 y, moderadamente, 2C19. Por lo tanto, debe tener precaución en la administración concomitante de drogas cuya disposición depende principalmente de estas isoenzimas y cuyo índice terapéutico es estrecho.

Efectos Adversos: Posibles efectos adversos: mareos, dolor de cabeza, tromboflebitis, edema debido a la retención de líquidos, aumento de peso, pérdida de peso, fatiga, náuseas, vómitos, dispepsia, aumento o disminución del apetito, estreñimiento, enrojecimiento, pérdida de cabello, alopecia, dolores musculoesqueléticos, erupción cutánea (por ejemplo brazos, tibias), sangrado vaginal, flujo vaginal, disnea, cambios en las mediciones de los linfocitos y aumento de las aminotransferasas.

Se debe observar cualquier otro evento adverso no mencionado anteriormente.

Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



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

- Evaluación farmacológica.
- Estudios Farmacocinéticos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia.

**Composición:** Cada tableta contiene 2.5mg de Letrozole.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas

**Indicaciones:** Adyuvante en el tratamiento de mujeres post menopáusicas con receptores positivos de cáncer temprano de seno.

**Coadyuvante prolongado** en el tratamiento hormono-dependiente de cáncer temprano de seno en mujeres post menopáusicas que han recibido terapia estándar previa con tamoxifeno por 5 años.

**Tratamiento de primera línea** en mujeres post menopáusicas en tratamiento hormono-dependiente de cáncer de seno avanzado.

**Tratamiento en cáncer de seno avanzado** en mujeres con desvío de estado menopáusico o artificialmente inducido después de progresión de la enfermedad o recaída que han sido previamente tratadas con terapia anti-estrógenos.

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

**Estado endocrino premenopáusico**

**Embarazo**

**Lactancia.**

**Precauciones y Advertencias:** En pacientes cuyo estado postmenopáusico sea confuso, deben evaluarse los niveles LH, FSH y/o de estradiol antes de iniciar el tratamiento con el fin de establecer claramente el estado menopáusico.

**Dosificación y Grupo Etario:** La dosis recomendada es de 2, 5 mg: Una tableta tomada oralmente una vez al día con un poco de líquido

### **Pacientes adultos y ancianos**

La dosis recomendada de Letrozol es 2,5 mg una vez al día. Ningún ajuste de dosis es necesario para los pacientes ancianos.

Como adyuvante, se recomienda tratar durante 5 años o hasta que ocurra la recaída del tumor. En el tratamiento como adyuvante, se cuenta con experiencia clínica disponible para 2 años (la duración media del tratamiento fue de 25 meses).

Como adyuvante extendida, la experiencia clínica está disponible para 4 años (duración media del tratamiento).

En pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, debe continuar el tratamiento con Letrozol hasta que la progresión tumoral sea evidente.

Niños: No es aplicable.

### **Pacientes con disfunción hepática o renal:**

Ningún ajuste de dosis es necesario para los pacientes con insuficiencia renal con creatinina superior a 30 ml/min.

Vía de administración: Oral.

**Interacciones:** Estudios clínicos de interacción con cimetidina y warfarina indican que la coadministración de Letrozol con estos fármacos no provoca interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Además, una revisión de la base de datos de prueba clínica no ha indicado ninguna evidencia de interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos comúnmente recetados.

No existe ninguna experiencia clínica hasta la fecha sobre el uso de Letrozol en combinación con otros agentes anticancerígenos.

In vitro, Letrozol inhibe el citocromo P450 isoenzimas 2A6 y, moderadamente, 2 19. Por lo tanto, debe tener precaución en la administración concomitante de drogas cuya disposición depende principalmente de estas isoenzimas y cuyo índice terapéutico es estrecho.

**Efectos Adversos:** Posibles efectos adversos: mareos, dolor de cabeza, tromboflebitis, edema debido a la retención de líquidos, aumento de peso, pérdida de peso, fatiga, náuseas, vómitos, dispepsia, aumento o

**disminución del apetito, estreñimiento, enrojecimiento, pérdida de cabello, alopecia, dolores musculoesqueléticos, erupción cutánea (por ejemplo brazos, tibias), sangrado vaginal, flujo vaginal, disnea, cambios en las mediciones de los linfocitos y aumento de las aminotransferasas.**

**Se debe observar cualquier otro evento adverso no mencionado anteriormente.**

**Condición de Venta: Venta bajo fórmula médica.**

**Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10**

### **3.2.3. TEMOLON®**

Expediente : 20052993  
Radicado : 2012106312  
Fecha : 2012/09/07  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Temozolomida 5 mg.  
Cada cápsula contiene Temozolomida 20 mg.  
Cada cápsula contiene Temozolomida 100 mg.  
Cada cápsula contiene Temozolomida 250 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico.  
Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado.  
Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con mielosupresión severa. Manejo por especialista, chequeo hematológico periódico.

Precauciones y Advertencias: I.R. o I.H. grave, niños < 3 años (falta de experiencia) y niños ≥ 3 años (solo usar en glioma maligno recurrente o progresivo). Ancianos (> 70 años) mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia. Efectos genotóxicos. Tomar medidas contraceptivas.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Consulte a su médico antes de empezar a tomar Temozolomida ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo Temozolomida en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).

Si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con Temozolomida. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de Temozolomida sobre sus células sanguíneas ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.

Si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con Temozolomida, su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).

Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar Temozolomida hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.

Si presenta fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.

Si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de Temozolomida.

Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado Temozolomida.

Toma de Temozolomida con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe ser tratada con Temozolomida durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico.

Se recomiendan medidas anticonceptivas eficaces tanto en los pacientes varones como en las mujeres que se encuentren en tratamiento con Temozolomida.

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con Temozolomida.

#### Fertilidad masculina

Temozolomida puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar métodos anticonceptivos eficaces y no dejar embarazada a su pareja hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

#### Conducción y uso de máquinas

Temozolomida puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento.

**Dosificación y Grupo Etario:** El médico determinará cuál es la dosis correcta de Temozolomida. Basándose en la complexión (altura y peso) del paciente, si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia.

Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o tras tomar Temozolomida para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.

**Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:**

Si es un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento se realizará en dos fases:

En primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante), seguida de tratamiento solamente con Temozolomida (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, el médico comenzará con Temozolomida a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> (dosis normal). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de Temozolomida puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.



Un vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse. Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome Temozolomida serán diferentes. Su médico le indicará la dosis exacta.

Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días.

Tomará su nueva dosis de Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo (“días de dosificación”). La primera dosis será de 150 mg/m<sup>2</sup>. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin Temozolomida. La dosis de Temozolomida se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temozolomida:

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida es de 28 días.

Tomará Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días.

Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin Temozolomida.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temozolomida. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

## Cómo tomar Temozolomida

Tome su dosis prescrita de Temozolomida una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua.

Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días. Tomará su nueva dosis de Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo (“días de dosificación”). La primera dosis será de 150 mg/m<sup>2</sup>. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin Temozolomida. La dosis de Temozolomida se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temozolomida:

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida es de 28 días.

Tomará Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin Temozolomida.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temozolomida. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

## Cómo tomar Temozolomida

Tome su dosis prescrita de Temozolomida una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua. Según la dosis prescrita, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez, con diferentes concentraciones (contenido de principio activo, en mg).

Debe estar seguro de que comprende muy bien y recuerda lo siguiente:

- Cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico o farmacéutico que se lo anote (incluyendo el color).
- Cuáles son sus días de dosificación.

Repase la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente del pasado ciclo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Temozolomida indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Los errores del modo de tomar este medicamento pueden tener graves consecuencias para la salud.

Si toma más Temozolomida del que debe:

Si accidentalmente tomara más Temozolomida cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar Temozolomida

Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le indique hacerlo así.

Vía de administración: Oral.

Interacciones: Aumenta mielosupresión con: otros agentes mielosupresores.  
Cmáx disminuida por: alimentos.

No debe usar este medicamento junto con el siguiente medicamento porque puede producirse una interacción muy grave: ácido nalidíxico. Si actualmente está usando el medicamento antes mencionado, informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar temozolomida. Antes de usar este

medicamento, informe a su médico o farmacéutico de todos los medicamentos de venta con y sin receta médica/productos herbales que esté usando. Este documento no menciona todas las posibles interacciones. Por lo tanto, antes de usar este producto, informe a su médico o farmacéutico de todos los productos que esté usando. Lleve consigo una lista de todos sus medicamentos y compártala con su médico y su farmacéutico.

**Efectos Adversos:** Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte inmediatamente a su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

Una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, Respiración sibilante u otra dificultad respiratoria), Hemorragia incontrolada, Convulsiones, fiebre, dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con Temozolomida puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de Temozolomida o se suspenderá.

Temozolomida en combinación con radioterapia en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico.

Los pacientes que reciben Temozolomida en combinación con radioterapia pueden experimentar reacciones adversas diferentes de las que experimentan los pacientes que reciben Temozolomida solo. Se pueden producir los siguientes efectos adversos, y pueden requerir atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Pérdida de apetito, dolor de cabeza, estreñimiento (dificultad de evacuación de heces), náuseas (ganas de vomitar), vómitos, erupción cutánea, pérdida de pelo, cansancio.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Infecciones orales, infección de heridas, número de células sanguíneas reducido (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia), aumento de azúcar en sangre, pérdida

de peso, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, ansiedad/depresión, somnolencia, dificultad para hablar, alteración del equilibrio, mareos, confusión, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, incapacidad para dormir o permanecer dormido, sensación de hormigueo, moratones, agitación, visión anormal o borrosa, visión doble, pérdida de audición, dificultad para respirar, tos, trombosis en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas, diarrea, dolor abdominal o de estómago, ardor de estómago, molestias gástricas, dificultad para tragar, sequedad de boca, irritación o enrojecimiento de la piel, sequedad cutánea, picor, debilidad muscular, dolor en las articulaciones, dolores musculares, micción frecuente, dificultad para controlar la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, alteración del gusto, alteración en las pruebas de la función hepática.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Síntomas pseudogripales, manchas rojas debajo de la piel, aspecto hinchado de la cara o debilidad muscular, nivel bajo de potasio en sangre, aumento de peso, cambios de humor, alucinaciones y pérdida de memoria, parálisis parcial, fallo en la coordinación, dificultad para tragar, disminución en la sensibilidad, pérdida parcial de visión, ojos secos o doloridos, sordera, infección del oído medio, pitidos, dolor de oídos, palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón), trombosis pulmonar, presión sanguínea elevada, neumonía, inflamación de las fosas nasales, bronquitis, resfriado o gripe, distensión estomacal, dificultad para controlar los movimientos del intestino, hemorroides, exfoliación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, daño muscular, dolor de espalda, dificultad en la micción, sangrado vaginal, impotencia sexual, periodos menstruales abundantes o ausentes, irritación vaginal, dolor de mamas, sofocos, escalofríos, cambio de color de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, alteraciones dentales.

Monoterapia con Temozolomida en glioma cerebral recurrente o progresivo  
Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse y puede requerirse atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia, trombocitopenia), pérdida de apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas (ganas de vomitar), estreñimiento (dificultad de evacuación de heces).

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Pérdida de peso, cansancio, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, molestias gástricas, erupción cutánea, picor, pérdida de pelo, fiebre, debilidad, escalofríos, sensación de malestar, dolor, alteración del gusto.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): Reducción del número de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): Tos, infecciones como neumonía.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, reacciones alérgicas.

Se han observado casos muy raros de erupción grave con hinchazón cutánea, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies, o enrojecimiento de la piel con dolor y/o ampollas en el cuerpo o en la boca. Si esto ocurre, hágalo saber a su médico inmediatamente.

Se han observado casos muy raros de efectos adversos en el pulmón con Temozolomida. Los pacientes normalmente presentan dificultad para respirar y tos. Informe a su médico si nota alguno de estos síntomas.

Muy raramente, los pacientes que toman Temozolomida y medicamentos similares pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, incluyendo leucemia.

Ha habido casos de efectos adversos hepáticos, incluyendo elevaciones de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, problemas con el flujo de la bilis (colestasis) y hepatitis.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluación de los estudios farmacocinéticos del producto de la referencia en las concentraciones de 5 mg, 20 mg, 100 mg y 250 mg.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los estudios farmacocinéticos presentados como evidencia del proceso de absorción para el producto de la referencia en las concentraciones de 5 mg, 20 mg, 100 mg y 250 mg.**

**Composición:**

**Cada cápsula contiene Temozolomida 5 mg.**

**Cada cápsula contiene Temozolomida 20 mg.**

**Cada cápsula contiene Temozolomida 100 mg.**

**Cada cápsula contiene Temozolomida 250 mg.**

**Forma farmacéutica: Cápsula**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de pacientes con glioma maligno recurrente, tales como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico.**

**Tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma maligno metastásico avanzado.**

**Tratamiento en pacientes con glioblastoma multiforme recién diagnosticado.**

**Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes o a la dacarbazina. Embarazo y lactancia. Pacientes con mielosupresión severa. Manejo por especialista, chequeo hematológico periódico.**

**Precauciones y Advertencias: I.R. o I.H. grave, niños < 3 años (falta de experiencia) y niños ≥ 3 años (solo usar en glioma maligno recurrente o progresivo). Ancianos (> 70 años) mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia. Efectos genotóxicos. Tomar medidas contraceptivas.**

**Consulte a su médico antes de empezar a tomar Temozolomida ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por Pneumocystis carinii (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo Temozolomida en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).**

**Si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con Temozolomida. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de Temozolomida sobre sus células sanguíneas ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.**

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



Si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con Temozolomida, su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).

Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar Temozolomida hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.

Si presenta fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.

Si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de Temozolomida.

#### Niños y adolescentes

No dé este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado Temozolomida.

#### Toma de Temozolomida con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe ser tratada con Temozolomida durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico.

Se recomiendan medidas anticonceptivas eficaces tanto en los pacientes varones como en las mujeres que se encuentren en tratamiento con Temozolomida.

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con Temozolomida.

#### Fertilidad masculina

Temozolomida puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar métodos anticonceptivos eficaces y no dejar embarazada a su pareja hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.



**Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.**

**Conducción y uso de máquinas**

**Temozolomida puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento.**

**Dosificación y Grupo Etario: El médico determinará cuál es la dosis correcta de Temozolomida. Basándose en la complexión (altura y peso) del paciente, si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia.**

**Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o tras tomar Temozolomida para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.**

**Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:**

**Si es un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento se realizará en dos fases:**

**En primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante), seguida de tratamiento solamente con Temozolomida (fase de monoterapia).**

**Durante la fase concomitante, el médico comenzará con Temozolomida a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> (dosis normal). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de Temozolomida puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.**

**Un vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse.**

**Después, empezará la fase de monoterapia.**

**Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome Temozolomida serán diferentes. Su médico le indicará la dosis exacta.**

**Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días.**

**Tomará su nueva dosis de Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo (“días de dosificación”). La primera dosis**

será de 150 mg/m<sup>2</sup>. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin Temozolomida. La dosis de Temozolomida se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temozolomida:

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida es de 28 días. Tomará Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días.

Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin Temozolomida.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temozolomida. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

#### Cómo tomar Temozolomida

Tome su dosis prescrita de Temozolomida una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o

la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua.

Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días.

Tomará su nueva dosis de Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo (“días de dosificación”). La primera dosis será de 150 mg/m<sup>2</sup>. Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin Temozolomida. La dosis de Temozolomida se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temozolomida:

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida es de 28 días. Tomará Temozolomida solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temozolomida será de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días.

Después serán 23 días sin Temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temozolomida una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin Temozolomida.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temozolomida. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

**Cómo tomar Temozolomida**

**Tome su dosis prescrita de Temozolomida una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.**

**Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua. Según la dosis prescrita, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez, con diferentes concentraciones (contenido de principio activo, en mg).**

**Debe estar seguro de que comprende muy bien y recuerda lo siguiente:**

- **Cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico o farmacéutico que se lo anote (incluyendo el color).**
- **Cuáles son sus días de dosificación.**

**Repase la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente del pasado ciclo.**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de Temozolomida indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Los errores del modo de tomar este medicamento pueden tener graves consecuencias para la salud.**

**Si toma más Temozolomida del que debe:**

**Si accidentalmente tomara más Temozolomida cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico inmediatamente.**

**Si olvidó tomar Temozolomida**

**Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le indique hacerlo así.**

**Vía de administración: Oral.**

**Interacciones: Aumenta mielosupresión con: otros agentes mielosupresores.**

**Cmáx disminuida por: alimentos.**

**No debe usar este medicamento junto con el siguiente medicamento porque puede producirse una interacción muy grave: ácido nalidíxico. Si actualmente está usando el medicamento antes mencionado, informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar temozolomida. Antes de**

usar este medicamento, informe a su médico o farmacéutico de todos los medicamentos de venta con y sin receta médica/productos herbales que esté usando. Este documento no menciona todas las posibles interacciones. Por lo tanto, antes de usar este producto, informe a su médico o farmacéutico de todos los productos que esté usando. Lleve consigo una lista de todos sus medicamentos y compártala con su médico y su farmacéutico.

**Efectos Adversos:** Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte inmediatamente a su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas:

Una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, Respiración sibilante u otra dificultad respiratoria), Hemorragia incontrolada, Convulsiones, fiebre, dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con Temozolomida puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de Temozolomida o se suspenderá.

Temozolomida en combinación con radioterapia en pacientes con glioblastoma de nuevo diagnóstico.

Los pacientes que reciben Temozolomida en combinación con radioterapia pueden experimentar reacciones adversas diferentes de las que experimentan los pacientes que reciben Temozolomida solo. Se pueden producir los siguientes efectos adversos, y pueden requerir atención médica.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Pérdida de apetito, dolor de cabeza, estreñimiento (dificultad de evacuación de heces), náuseas (ganas de vomitar), vómitos, erupción cutánea, pérdida de pelo, cansancio.

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** Infecciones orales, infección de heridas, número de células sanguíneas reducido (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia), aumento de azúcar en sangre, pérdida de peso, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, ansiedad/depresión, somnolencia, dificultad para hablar, alteración del equilibrio, mareos, confusión, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, incapacidad para dormir o permanecer dormido, sensación de hormigueo, moratones, agitación, visión anormal o borrosa, visión doble, pérdida de audición, dificultad para respirar, tos, trombosis en las piernas, retención de líquidos, piernas hinchadas, diarrea, dolor abdominal o de estómago, ardor de estómago, molestias gástricas, dificultad para tragar, sequedad de boca, irritación o enrojecimiento de la piel, sequedad cutánea, picor, debilidad muscular, dolor en las articulaciones, dolores musculares, micción frecuente, dificultad para controlar la orina, reacción alérgica, fiebre, lesión por radiación, hinchazón de la cara, dolor, alteración del gusto, alteración en las pruebas de la función hepática.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** Síntomas pseudogripales, manchas rojas debajo de la piel, aspecto hinchado de la cara o debilidad muscular, nivel bajo de potasio en sangre, aumento de peso, cambios de humor, alucinaciones y pérdida de memoria, parálisis parcial, fallo en la coordinación, dificultad para tragar, disminución en la sensibilidad, pérdida parcial de visión, ojos secos o doloridos, sordera, infección del oído medio, pitidos, dolor de oídos, palpitaciones (cuando se puede sentir como late el corazón), trombosis pulmonar, presión sanguínea elevada, neumonía, inflamación de las fosas nasales, bronquitis, resfriado o gripe, distensión estomacal, dificultad para controlar los movimientos del intestino, hemorroides, exfoliación de la piel, aumento de la sensibilidad cutánea a la luz solar, cambio en el color de la piel, aumento de la sudoración, daño muscular, dolor de espalda, dificultad en la micción, sangrado vaginal, impotencia sexual, periodos menstruales abundantes o ausentes, irritación vaginal, dolor de mamas, sofocos, escalofríos, cambio de color de la lengua, cambio en el sentido del olfato, sed, alteraciones dentales.

**Monoterapia con Temozolomida en glioma cerebral recurrente o progresivo**

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse y puede requerirse atención médica.

**Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):** Reducción del número de células sanguíneas (neutropenia o linfopenia,

trombocitopenia), pérdida de apetito, dolor de cabeza, vómitos, náuseas (ganas de vomitar), estreñimiento (dificultad de evacuación de heces).

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):** Pérdida de peso, cansancio, mareos, sensación de hormigueo, dificultad para respirar, diarrea, dolor abdominal, molestias gástricas, erupción cutánea, picor, pérdida de pelo, fiebre, debilidad, escalofríos, sensación de malestar, dolor, alteración del gusto.

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):** Reducción del número de células sanguíneas (pancitopenia, anemia, leucopenia).

**Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):** Tos, infecciones como neumonía.

**Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):** enrojecimiento de la piel, urticaria, erupción cutánea, reacciones alérgicas.

Se han observado casos muy raros de erupción grave con hinchazón cutánea, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies, o enrojecimiento de la piel con dolor y/o ampollas en el cuerpo o en la boca. Si esto ocurre, hágalo saber a su médico inmediatamente.

Se han observado casos muy raros de efectos adversos en el pulmón con Temozolomida. Los pacientes normalmente presentan dificultad para respirar y tos. Informe a su médico si nota alguno de estos síntomas.

Muy raramente, los pacientes que toman Temozolomida y medicamentos similares pueden tener un pequeño riesgo de desarrollar cánceres secundarios, incluyendo leucemia.

Ha habido casos de efectos adversos hepáticos, incluyendo elevaciones de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina, problemas con el flujo de la bilis (colestasis) y hepatitis.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**Condición de venta:** Venta bajo fórmula médica.

**Norma farmacológica:** 6.0.0.0.N10

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)



#### 4. REVISIÓN Y DISCUSIÓN DE ASPECTOS NORMATIVOS INSTITUCIONALES

Siendo las 17:00 horas del 21 de noviembre de 2012, se dio por terminada la sesión ordinaria presencial y se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA CLEMENCIA BURITICÁ A.**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**OLGA LUCÍA MELO TRUJILLO**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO PABÓN**  
Miembro SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**NELLY HERRERA PARRA**  
Secretaria Ejecutiva  
SEMPB Comisión Revisora

\_\_\_\_\_  
**Revisó: CARLOS AUGUSTO SÁNCHEZ ESTUPIÑÁN**  
Director de Medicamentos y Productos Biológicos  
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos  
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA  
Carrera 68D 17-11/21 PBX: 2948700  
Bogotá - Colombia  
[www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co)

