

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito radicado con el No. 2016063209 del 12 de mayo de 2016, el señor Julio Cesar Acevedo Orrego, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto METREXATO 2.5mg, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S con domicilio en BOGOTÁ D.C.

Que mediante alcance al expediente No. 2016065551 del 18 de mayo de 2016, el interesado allegó documento de autorización de BLAU FARMACEUTICA S.A a BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S.

Que mediante alcance al expediente No. 2016095151 del 14 de julio de 2016, la Doctora Ana Josefina Berardinelli Lubo, actuando en calidad de apoderada de la sociedad BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S, allegó artes de producto y certificado de marca expedido por la Superintendencia de Industria y comercio.

Que mediante Auto No. 2017005967 del 03 de mayo de 2017, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: Principio activo, validación de la metodología analítica, Estudios de estabilidad y especificaciones de producto terminado, Estudios de Biodisponibilidad, Material de empaque e información farmacológica.

Que mediante alcance al expediente No. 2017086232 del 20 de junio de 2017, el interesado allegó literatura médica para su revisión.

Que mediante alcance al expediente No. 2017097106 del 11 de julio de 2017, el interesado respuesta al referido auto.

Que mediante alcance al expediente No. 2017148651 del 12 de octubre de 2017, el interesado allegó artes para el producto de la referencia.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que una vez revisada la documentación allegada, este despacho se permite hacer las siguientes consideraciones.

Que el fabricante BLAU FARMACEUTICA S.A ubicado en la Avenida Ivo Mario Isaac Pires 7602 Bairro Pedras, Caucaia do Alto do Cotia- SAO PAULO – BRASIL, cuenta con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por el INVIMA, mediante Resolución No. 2016012752 del 15/04/2016 vigente hasta el 19/04/2019.

Que el acondicionador SEFARCOL PRODUCTOS Y SERVICIOS S.A –SEFARCOL S.A ubicado en la Carrera 62 No. 17B – 14 BOGOTÁ D.C, cuenta con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura emitido por el INVIMA mediante Resolución No. 2017038619 del 19/09/2017, con vigencia de tres años una vez ejecutoriado el acto administrativo.

Que en la documentación presentada mediante radicado 2016063209 del 12 de mayo de 2016, a folio 126, el interesado allegó copia de la Resolución 2013016098 del 11 de junio de 2013, mediante la cual se aprobaron los conceptos farmacocinéticos como evidencia del proceso de absorción del medicamento para el producto Metotrexato 2,5 mg comprimidos, conforme al concepto emitido por la sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora mediante el Acta 10 de 27 de febrero de 2013 numeral 3.2.6. Sin embargo, el metotrexato se encuentra incluido en el listado de principios activos para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia, conforme a la Resolución 1124 de 2016, por lo anteriormente expuesto y de conformidad con el artículo 17 y anexo 2 de la Resolución No. 1124 de 2016, el interesado contará con un término de dieciocho (18) meses contados a partir de la radicación del trámite para la presentación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora. Lo anterior so pena de la suspensión del Registro Sanitario.

Que los diseños de material de empaque, blíster e inserto (el cual contiene solamente la información farmacológica correspondiente a indicaciones, contraindicaciones y advertencias y precauciones que han sido previamente aprobadas por Comisión Revisora de Medicamentos y Productos Biológicos mediante el Acta 30 de 2016 numeral 3.16.2. y 2 de 2017 numeral 3.12.6), allegados mediante el radicado 2017148651 del 12/10/2017, cumplen dispuesto en los artículos 72

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

y 74 del decreto 677 de 1995, y con el artículo 14 del Decreto 843 de 2016 en el sentido de eliminar la franja verde y la leyenda de Medicamento Esencial.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca METREXATO, cuyo titular es la sociedad BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0N10, Acta No. 35 de 2005 numeral 2.1.2.11, Acta No. 30 de 2016 numeral 3.16.2 y Acta No. 02 de 2017 numeral 3.12.6, y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO:	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	METREXATO® 2.5 mg
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2017M-0017893
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S ubicado en BOGOTA D.C.
FABRICANTE:	BLAU FARMACEUTICA S.A ubicado en la Avenida Ivo Mario Isaac Pires 7602 Bairro Pedras, Caucaia do Alto do Cotia- SAO PAULO – BRASIL
IMPORTADOR:	BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S ubicado en la Calle 110 No. 9-25 Oficina 810 en BOGOTA D.C.
ACONDICIONADOR:	SEFARCOL PRODUCTOS Y SERVICIOS S.A –SEFARCOL S.A ubicado en la Carrera 62 No. 17B – 14 BOGOTA D.C
CONDICION DE VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIOS ACTIVOS:	CADA TABLETA CONTIENE METOTREXATO SODICO 2,74 mg Equivalente A METOTREXATO 2,50 mg
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CAJA POR 12, 24, 48, 100 Y 240 TABLETAS EN BLÍSTER PVC-ALUMINIO
INDICACIONES:	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DE TROFOBLASTO, CORIOCARCINOMA Y MOLA HIDITADIFORME Y EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA, LINFOSARCOMA Y PSORIASIS. ARTRITIS REUMATOIDE INCLUYENDO ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL (JRA) DE CURSO POLI ARTICULAR. TERAPIA INMUNOSUPRESORA SOLA, O MÁS COMÚNMENTE EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES (USUALMENTE CORTICOIDES) PARA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN DE ENFERMEDAD DE CROHN EN PACIENTES REFRACTARIOS O INTOLERANTES A LAS TIOPURINAS.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICO CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN No. 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO, EMBARAZO, DAÑO HEPÁTICO Y/O RENAL, DISCRASIAS SANGUÍNEAS PREEXISTENTES. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: SE DEBE INFORMAR CLARAMENTE A LOS PACIENTES QUE EL TRATAMIENTO SE DEBE ADMINISTRAR UNA VEZ POR SEMANA Y NO TODOS LOS DÍAS. LA ADMINISTRACIÓN INCORRECTA DE METOTREXATO PUEDE PRODUCIR EFECTOS ADVERSOS GRAVES INCLUYENDO LOS POTENCIALMENTE LETALES. EL PERSONAL SANITARIO Y LOS PACIENTES DEBEN SER INSTRUIDOS CLARAMENTE. LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

DEBEN SER MONITORIZADOS APROPIADAMENTE, DE FORMA QUE LOS SIGNOS DE LOS POSIBLES EFECTOS TÓXICOS O REACCIONES ADVERSAS PUEDAN DETECTARSE Y EVALUARSE SIN RETRASO. POR TANTO, METOTREXATO SÓLO DEBE ADMINISTRARSE POR O BAJO LA SUPERVISIÓN DE MÉDICOS QUE CONOZCAN Y TENGAN EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO CON ANTIMETABOLITOS. DEBIDO A LA POSIBILIDAD DE REACCIONES TÓXICAS GRAVES O INCLUSO MORTALES, EL MÉDICO DEBE INFORMAR PERFECTAMENTE AL PACIENTE DE LOS RIESGOS (INCLUYENDO LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS INICIALES DE TOXICIDAD) Y MEDIDAS DE SEGURIDAD RECOMENDADAS. DEBEN SER INFORMADOS DE LA NECESIDAD DE CONSULTAR INMEDIATAMENTE CON EL MÉDICO SI OCURREN SÍNTOMAS DE INTOXICACIÓN ASÍ COMO SOBRE LA MONITORIZACIÓN NECESARIA SUBSECUENTE DE LOS SÍNTOMAS DE INTOXICACIÓN. DOSIS SUPERIORES A 20 MG POR SEMANA SE PUEDEN ASOCIAR CON UN AUMENTO IMPORTANTE DE LA TOXICIDAD, ESPECIALMENTE SUPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA. SE DEBE EVITAR CUALQUIER CONTACTO DE METOTREXATO CON LA PIEL Y LAS MUCOSAS. EN CASO DE CONTAMINACIÓN, LAS PARTES AFECTADAS DEBEN LAVARSE INMEDIATAMENTE CON ABUNDANTE CANTIDAD DE AGUA. EXPLORACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO Y MEDIDAS DE SEGURIDAD RECOMENDADAS: ANTES DE COMENZAR O DE REINSTAURAR EL TRATAMIENTO TRAS UN PERÍODO DE DESCANSO: HEMOGRAMA COMPLETO CON FÓRMULA LEUCOCITARIA Y PLAQUETAS, ENZIMAS HEPÁTICAS, BILIRRUBINA, ALBÚMINA SÉRICA, RADIOLOGÍA DE TÓRAX Y PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL. SI ESTUVIERA INDICADO POR LA CLÍNICA, DESCARTAR TUBERCULOSIS Y HEPATITIS. DURANTE EL TRATAMIENTO (UNA VEZ A LA SEMANA EN LAS DOS PRIMERAS SEMANAS Y DESPUÉS CADA DOS SEMANAS DURANTE EL SIGUIENTE MES Y COMO MÍNIMO UNA VEZ AL MES DURANTE LOS SEIS PRIMEROS MESES Y DESPUÉS AL MENOS CADA TRES MESES): TAMBIÉN DEBE CONSIDERARSE AUMENTAR LA FRECUENCIA DE LA MONITORIZACIÓN CUANDO SE AUMENTE LA DOSIS. SE DEBEN EXAMINAR LOS SIGNOS DE TOXICIDAD INICIALES EN INTERVALOS CORTOS DE TIEMPO PARTICULARMENTE EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. 1. EXPLORACIÓN DE LA CAVIDAD BUCAL Y GARGANTA PARA CAMBIOS DE LAS MUCOSAS. 2. HEMOGRAMA COMPLETO CON FÓRMULA LEUCOCITARIA Y PLAQUETAS: LA SUPRESIÓN HEMATOPOYÉTICA CAUSADA POR METOTREXATO PUEDE PRESENTARSE DE FORMA SÚBITA Y CON DOSIS APARENTEMENTE SEGURAS. EN EL CASO DE CUALQUIER DISMINUCIÓN SIGNIFICATIVA DE LEUCOCITOS O PLAQUETAS, EL TRATAMIENTO DEBE INTERRUMPIRSE INMEDIATAMENTE E INSTAURARSE UN TRATAMIENTO DE SOPORTE ADECUADO. SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES QUE TIENEN QUE INFORMAR DE TODOS LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS INDICATIVOS DE INFECCIÓN. EN PACIENTES QUE RECIBAN CONCOMITANEMENTE OTROS MEDICAMENTOS HEMATOTÓXICOS (POR EJEMPLO, LEFLUNOMIDA), LOS HEMOGRAMAS Y EL RECUENTO DE PLAQUETAS DEBERÁN SER ESTRECHAMENTE MONITORIZADOS. SE DEBEN LLEVAR A CABO BIOPSIAS DE LA MÉDULA ESPINAL DURANTE EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON METOTREXATO. 3. PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA: DEBE PRESTARSE ESPECIAL ATENCIÓN A LA APARICIÓN DE TOXICIDAD HEPÁTICA. EL TRATAMIENTO NO DEBE INICIARSE O DEBE SUSPENDERSE SI EXISTE O APARECE DURANTE EL TRATAMIENTO CUALQUIER ALTERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA O DE LA BIOPSIA HEPÁTICA. TALES ANOMALÍAS DEBERÍAN VOLVER A LA NORMALIDAD EN EL PLAZO DE DOS SEMANAS, DESPUÉS DE LAS CUALES EL TRATAMIENTO PODRÁ REINSTAURARSE A CRITERIO DEL MÉDICO. SE HA DESCRITO UN AUMENTO TRANSITORIO EN LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS DE DOS O TRES VECES EL LÍMITE SUPERIOR DE LO NORMAL CON UNA FRECUENCIA DEL 13-20%. LAS ANOMALÍAS PERSISTENTES EN LAS ENZIMAS HEPÁTICAS Y/O EL INCREMENTO

Página 3 de 7

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

EN LA ALBÚMINA SÉRICA PUEDEN SER UN INDICATIVO DE HEPATOTOXICIDAD GRAVE. LOS DIAGNÓSTICOS ENZIMÁTICOS NO PERMITEN UNA PREDICCIÓN FIABLE DEL DESARROLLO DE HEPATOTOXICIDAD MORFOLÓGICAMENTE DETECTABLE, POR EJEMPLO, INCLUSO EN CASO DE TRANSAMINASAS NORMALES, LA FIBROSIS HEPÁTICA SOLO SE PUEDE IDENTIFICAR HISTOLÓGICAMENTE, O MÁS RARAMENTE, PUEDE APARECER HEPATOCIRROSIS. EN INDICACIONES REUMATOLÓGICAS NO HAY EVIDENCIAS QUE RESPALDEN LA REALIZACIÓN DE BIOPSIAS HEPÁTICAS PARA MONITORIZAR LA TOXICIDAD HEPÁTICA. LA NECESIDAD DE HACER UNA BIOPSIA HEPÁTICA, ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO, A LOS PACIENTES CON PSORIASIS ES CONTROVERTIDA. SE PRECISAN MÁS ESTUDIOS PARA ESTABLECER SI LAS PRUEBAS BIOQUÍMICAS HEPÁTICAS SERIADAS O EL PROPÉPTIDO DEL COLÁGENO DE TIPO III SON SUFICIENTES PARA DETECTAR LA HEPATOTOXICIDAD. ESTA EVALUACIÓN DEBERÍA DIFERENCIAR ENTRE PACIENTES SIN FACTORES DE RIESGO Y PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO, COMO POR EJEMPLO, ANTECEDENTES DE CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL, ELEVACIÓN PERSISTENTE DE ENZIMAS HEPÁTICAS, HISTORIA DE ENFERMEDAD HEPÁTICA, ANTECEDENTES FAMILIARES DE ENFERMEDAD HEPÁTICA HEREDITARIA, DIABETES MELLITUS, OBESIDAD Y CONTACTOS PREVIOS CON MEDICAMENTOS O AGENTES HEPATOTÓXICOS Y TRATAMIENTO PROLONGADO CON METOTREXATO O CON DOSIS ACUMULADAS DE 1,5 G O MÁS. SI EL AUMENTO DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS SE MANTIENE, DEBERÁ CONSIDERARSE UNA REDUCCIÓN DE LA DOSIS O LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO. DEBIDO A SU POTENCIAL EFECTO TÓXICO SOBRE EL HÍGADO, NO SE DEBEN TOMAR OTROS MEDICAMENTOS HEPATOTÓXICOS DURANTE EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO A MENOS QUE SEA Estrictamente NECESARIO Y SE EVITARÁ O REDUCIRÁ EN GRAN MEDIDA EL CONSUMO DE ALCOHOL. DEBE REALIZARSE UNA MONITORIZACIÓN MÁS FRECUENTE DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS EN PACIENTES QUE TOMEN OTROS MEDICAMENTOS HEPATOTÓXICOS CONCOMITANTEMENTE (POR EJEMPLO, LEFLUNOMIDA). LO MISMO OCURRE CON LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE MEDICAMENTOS HEMATOTÓXICOS. SE DEBE AUMENTAR LA PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTES, YA QUE EN CASOS AISLADOS SE HA DESARROLLADO HEPATOCIRROSIS SIN INCREMENTO INTERMITENTE DE LAS TRANSAMINASAS. 4. PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL Y PARCIAL DE ORINA: SI AUMENTA LA CREATININA SÉRICA, SE DEBE REDUCIR LA DOSIS. SI LOS VALORES DE CREATININA SÉRICA SUPERAN LOS 2 MG/DL, NO SE DEBE REALIZAR EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO. COMO METOTREXATO SE ELIMINA PRINCIPALMENTE POR VÍA RENAL, EN CASO DE INSUFICIENCIA RENAL CABE ESPERAR UN AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS QUE PODRÍA DAR LUGAR A REACCIONES ADVERSAS GRAVES. CUANDO LA FUNCIÓN RENAL PUEDA ESTAR ALTERADA (COMO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA), SE REQUIERE UNA MONITORIZACIÓN MÁS FRECUENTE. ESTO DEBERÁ TENERSE EN CUENTA SOBRE TODO CUANDO SE ADMINISTREN CONCOMITANTEMENTE MEDICAMENTOS QUE AFECTEN A LA ELIMINACIÓN DE METOTREXATO, QUE PRODUZCAN LESIONES RENALES (POR EJEMPLO, AINES) O QUE PUEDAN PRODUCIR POTENCIALMENTE ALTERACIONES HEMATOPOYÉTICAS. EN PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO, COMO ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL, NO SE RECOMIENDA LA ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. LA DESHIDRATACIÓN TAMBIÉN PUEDE INTENSIFICAR LA TOXICIDAD DE METOTREXATO. 5. SISTEMA RESPIRATORIO: SE DEBE PREGUNTAR LA PACIENTE SOBRE POSIBLES DISFUNCIONES PULMONARES Y SI ES NECESARIO, REALIZAR UNA PRUEBA DE FUNCIÓN PULMONAR. SE PUEDE PRODUCIR NEUMONITIS INTERSTICIAL CRÓNICA O AGUDA, A MENUDO ASOCIADA A EOSINOFILIA SANGUÍNEA, Y SE HAN COMUNICADO CASOS DE

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

MUERTE. LOS SÍNTOMAS TÍPICOS SON: DISNEA, TOS (ESPECIALMENTE TOS SECA NO PRODUCTIVA), DOLOR TORÁCICO Y FIEBRE; LOS PACIENTES DEBERÁN CONTROLARSE EN CADA VISITA DE SEGUIMIENTO. SE DEBE INFORMAR A LOS PACIENTES SOBRE ESTE RIESGO DE NEUMONITIS Y ACONSEJARLES QUE CONTACTEN INMEDIATAMENTE CON SU MÉDICO SI PRESENTAN TOS PERSISTENTE O DISNEA. SE DEBE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN LOS PACIENTES CON SÍNTOMAS PULMONARES Y REALIZAR UNA EXPLORACIÓN EXHAUSTIVA (INCLUIDA LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX) PARA EXCLUIR INFECCIONES Y TUMORES. SI SE SOSPECHA UNA ENFERMEDAD PULMONAR INDUCIDA POR METOTREXATO, SE DEBE INICIAR TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES Y NO SE DEBE REINSTAURAR EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO. LAS ENFERMEDADES PULMONARES INDUCIDAS POR METOTREXATO COMO LA NEUMONITIS, PUEDEN OCURRIR EN CUALQUIER MOMENTO DEL TRATAMIENTO Y NO SON SIEMPRE COMPLETAMENTE REVERSIBLES Y HAN SIDO NOTIFICADAS PARA TODAS LAS DOSIS (INCLUSO DOSIS BAJAS DE 7,5 MG/SEMANA). DURANTE EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO, SE PUEDEN PRODUCIR INFECCIONES OPORTUNISTAS INCLUYENDO NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS CARINII QUE PUEDE LLEGAR A SER MORTAL. SE DEBE TENER PRECAUCIÓN ESPECIAL EN PACIENTES CON LA FUNCIÓN PULMONAR ALTERADA. SERÁ NECESARIO ACTUAR CON ESPECIAL CAUTELA EN PRESENCIA DE INFECCIONES CRÓNICAS INACTIVAS (P. EJ., HERPES ZOSTER, TUBERCULOSIS, HEPATITIS B O C) DEBIDO A SU POSIBLE ACTIVACIÓN. 6. DEBIDO A SU EFECTO SOBRE EL SISTEMA INMUNITARIO, METOTREXATO PUEDE ALTERAR LA RESPUESTA A LA VACUNACIÓN Y AFECTAR AL RESULTADO DE LAS PRUEBAS INMUNOLÓGICAS. NO SE DEBE VACUNAR SIMULTÁNEAMENTE CON MICROORGANISMOS VIVOS. 7. EN LOS PACIENTES TRATADOS CON DOSIS BAJAS DE METOTREXATO PUEDEN PRESENTARSE LINFOMAS MALIGNOS, EN CUYO CASO HABRÁ QUE SUSPENDER EL TRATAMIENTO. SI EL LINFOMA NO MUESTRA SIGNOS DE REGRESIÓN ESPONTÁNEA, ES NECESARIO INSTAURAR UN TRATAMIENTO CITOTÓXICO. EN PACIENTES CON ACÚMULO PATOLÓGICO DE LÍQUIDO EN LAS CAVIDADES DEL CUERPO (TERCER ESPACIO), COMO ASCITIS O DERRAMES PLEURALES, SE PUEDE PROLONGAR LA SEMIVIDA DE ELIMINACIÓN DEL PLASMA DE METOTREXATO. LOS DERRAMES PLEURALES Y LA ASCITIS DEBEN DRENARSE ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO. SITUACIONES QUE PRODUZCAN DESHIDRATACIÓN COMO EMESIS, DIARREA O ESTOMATITIS, PUEDEN AUMENTAR LA TOXICIDAD DE METOTREXATO DEBIDO AL AUMENTO DE NIVELES DEL AGENTE. EN ESTOS CASOS, EL USO DE METOTREXATO SE DEBE INTERRUMPIR HASTA QUE LOS SÍNTOMAS CESEN. ES IMPORTANTE IDENTIFICAR A LOS PACIENTES QUE PUEDAN TENER ELEVADOS LOS NIVELES DE METOTREXATO DURANTE LAS 48 HORAS POSTERIORES AL TRATAMIENTO, YA QUE LA TOXICIDAD DE METOTREXATO PUEDE SER IRREVERSIBLE. LA DIARREA Y LA ESTOMATITIS ULCEROSA PUEDEN SER EFECTOS TÓXICOS Y REQUIEREN LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO; DE LO CONTRARIO, PODRÍA PRODUCIRSE UNA ENTERITIS HEMORRÁGICA Y LA MUERTE POR PERFORACIÓN INTESTINAL. SE DEBE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO, SI SE PRODUCE HEMATEMESIS, DECOLORACIÓN NEGRA DE LAS HECEES O SANGRE EN LAS HECEES. LOS PREPARADOS VITAMÍNICOS Y DEMÁS PRODUCTOS QUE CONTENGAN ÁCIDO FÓLICO, ÁCIDO FOLÍNICO O SUS DERIVADOS PUEDEN REDUCIR LA EFICACIA DE METOTREXATO. LAS DERMATITIS INDUCIDAS POR RADIACIONES Y QUEMADURAS SOLARES PUEDEN REAPARECER DURANTE EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO (LA LLAMADA "REACCIÓN DE MEMORIA"). LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA Y LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE METOTREXATO PUEDEN EMPEORAR LAS LESIONES PSORIÁSICAS. METOTREXATO PUEDE PRODUCIR DISMINUCIÓN DE LA FERTILIDAD, OLIGOSPERMIA, ALTERACIÓN DE LA MENSTRUACIÓN Y

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

AMENORREA EN HUMANOS, TANTO DURANTE EL TRATAMIENTO COMO DESPUÉS DE UN CORTO PERIODO TRAS LA FINALIZACIÓN DEL MISMO. SE DEBEN TOMAR MEDIDAS ANTICONCEPTIVAS EN HOMBRES Y MUJERES DURANTE EL TRATAMIENTO Y AL MENOS DURANTE LOS 6 MESES POSTERIORES. LOS HOMBRES DEBEN INFORMARSE ACERCA DE LA POSIBILIDAD DE LA PRESERVACIÓN DEL ESPERMA ANTES EMPEZAR EL TRATAMIENTO, YA QUE EL TRATAMIENTO CON METOTREXATO PUEDE PRODUCIR DESÓRDENES GRAVES Y POSIBLEMENTE IRREVERSIBLES EN LA ESPERMATOGÉNESIS. EL METOTREXATO ESTÁ CONTRAINDICADO DURANTE EL EMBARAZO. SE DEBE CONFIRMAR LA AUSENCIA DE EMBARAZO ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE METOTREXATO, DEBIDO A QUE CAUSA EMBRIOTOXICIDAD, ABORTO Y DEFECTOS FETALES EN HUMANOS. COMO METOTREXATO PASA A LA LECHE MATERNA Y PUEDE CAUSAR TOXICIDAD A LOS LACTANTES, EL TRATAMIENTO ESTÁ CONTRAINDICADO DURANTE EL PERIODO DE LACTANCIA. LA LACTANCIA DEBE INTERRUMPIRSE ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO.

OBSERVACIONES:

MEDICAMENTO ESENCIAL. LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NÚMERO DE LOTE. EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPÉAS OFICIALES EN COLOMBIA, DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO. TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995. LAS PRESENTACIONES COMERCIALES APROBADAS EN EL REGISTRO SANITARIO PODRÁN SER EMPLEADAS COMO PRESENTACIONES INSTITUCIONALES, SIEMPRE Y CUANDO EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS CON DESTINO A LAS ENTIDADES DE PREVISIÓN, ASISTENCIA O SEGURIDAD SOCIAL Y SIMILARES, SE ENCUENTREN MARCADAS CON UNA LEYENDA QUE ESPECIFIQUE TAL CONDICIÓN O EXCLUSIVIDAD.

VIDA ÚTIL:
CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:

DOS (2) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACION

EXPEDIENTE No.:
RADICACIÓN No.:

ALMACENAR A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°C, PROTEGER DE LA LUZ
ALMACENAR
20109362
2016063209

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los bocetos de envase, empaque e inserto allegados mediante el radicado No. 2017148651 de 12/10/2017 e incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 12, 18, 24, 36 y bajo condiciones Temperatura de 30°C ± 2°C y de humedad 75% ± 5%HR.

ARTÍCULO CUARTO: ALLEGAR los estudios de Biodisponibilidad ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en un plazo máximo de dieciocho (18) meses, contados a partir de la radicación del trámite de solicitud de Registro Sanitario (12 de mayo de 2016). Lo anterior so pena de la suspensión del Registro Sanitario.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2017044510 DE 23 de Octubre de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO QUINTO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

ARTÍCULO SEXTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 23 de Octubre de 2017
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



[Firma manuscrita]

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: lleont, Técnico: rquecanr Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Firmado digitalmente por
FRANCISCO JAVIER
SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2017/10/23
12:26:40 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTÁ D.C.,
Colombia

Página 7 de 7

INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA

A la fecha notifíquese personalmente a Dr. Beaudinelli

Con identificación No. 32718353 de Bogotá

y T.P. No. 93668 de C.S.J.

de la Resolución No. 2017044510 de fecha 23/10/17

En Bogotá 25 OCT 2017 Hora 7:20

Notificado Dr. Beaudinelli

Notificador [Signature]