

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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018
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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 2016140508 del 06/10/2016, el señor Julio Cesar Nicolás Acevedo Orrego, actuando en calidad de representante legal de Blau Farmacéutica Colombia S.A.S con domicilio en Bogotá - D.C, solicita concesión del Registro Sanitario para el producto METREXATO, en la modalidad importar y vender.

Que mediante Auto No. 2017010749 de 13/09/2017, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió: 1. Especificaciones de Calidad, 2. Metodología, 3. Inserto, 4. BPM.

Que mediante escrito No. 2017167984 del 17/11/2017, el señor Julio Cesar Nicolás Acevedo Orrego, actuando en calidad de representante legal de Blau Farmacéutica Colombia S.A.S, dio respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante radicado No 20181015205 del 29/01/2018, el señor Julio Cesar Nicolás Acevedo Orrego, actuando en calidad de representante legal de Blau Farmacéutica Colombia S.A.S, allegó como anexo al expediente solicitud de marca para el producto en mención.

Que mediante radicado No 20181178208 de 03/09/2018, la señora Monica Rojas Cabrejo actuando en calidad de Directora Técnica de Blau Farmacéutica Colombia S.A.S, allegó como anexo al expediente artes corregidos, IUM y el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que las Buenas Prácticas de Manufactura el fabricante Laboratorio Kemex S.A con domicilio en NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, fueron emitidas por este Instituto mediante Resolución No. 2015010496 del 23/05/2016, con una vigencia hasta el 08/05/2018. Que el usuario solicitó la visita de renovación de BPM el 30/04/2018 bajo el radicado No 20181083679 la cual se encuentra programada para realizarse.

Que el artículo 35 del Decreto-Ley 019 de 2012, establece que: *"SOLICITUD DE RENOVACIÓN DE PERMISOS, LICENCIAS O AUTORIZACIONES. Cuando el ordenamiento jurídico permita la renovación de un permiso, licencia o autorización, y el particular la solicite dentro de los plazos previstos en la normatividad vigente, con el lleno de la totalidad de requisitos exigidos para ese fin, la vigencia del permiso, licencia o autorización se entenderá prorrogada hasta tanto se produzca la decisión de fondo por parte de la entidad competente sobre dicha renovación...."*

Que las Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador Sefarcol Productos y Servicios S.A. - SEFARCOL con domicilio en la carrera 62 NO. 17B - 14, BOGOTÁ, fueron emitidas por este Instituto mediante Resolución No. 2017038619 de 19/09/2017, con una vigencia hasta el 06/11/2020.

Que el nombre "METREXATO - METOTREXATO 500,00000 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE ", no será tenido en cuenta, solamente la marca METREXATO, teniendo en cuenta lo establecido en el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, que a la letra dice: *"El contenido o Leyenda de las etiquetas, rótulos y empaques de los medicamentos requiere de la aprobación del Invima, el cual deberá tener la siguiente información: El nombre del producto o marca registrada, si es el caso, su denominación genérica"*.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6,0,0,0 N10, Acta 30 de 2016 numeral 3.16.2, y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018

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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO. - Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
IUM SEGUNDO NIVEL **1M1007631000**
PRODUCTO: METREXATO
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2018M-0018407
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES): BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S con domicilio en BOGOTÁ - D.C.
FABRICANTE(S): LABORATORIO KEMEX S.A. con domicilio en NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA
IMPORTADOR(ES): BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S con domicilio en en la Transversal 93 No 53 – 48 Int. 51 – 52 de BOGOTÁ - D.C.
ACONDICIONADOR(ES): SEFARCOL PRODUCTOS Y SERVICIOS S.A. - SEFARCOL con domicilio en carrera 62 NO. 17B - 14, BOGOTÁ - D.C.
CONDICION DE VENTA: CON PRESCRIPCIÓN MEDICA
FORMA FARMACEUTICA: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE
VIA ADMINISTRACIÓN: INTRA-ARTERIAL, INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSO, INTRATECAL.
PRINCIPIOS ACTIVOS: CADA VIAL CONTIENE POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE, equivalente a METOTREXATO 500 mg.

PRESENTACIÓN COMERCIAL: IUM 1M1007631001100 CAJA DE CARTON CON UN (1) FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I CON 500 mg de Metotrexato

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.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN NO. 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL METOTREXATO, EMBARAZO, DAÑO HEPÁTICO Y/O RENAL SEVERO, 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 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

Página 2 de 7



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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018

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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 CONCOMITANTEMENTE 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 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

Página 3 de 7



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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018

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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 ESTRUCTAMENTE 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 INSULINO-DEPENDIENTES, 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 MUERTE. LOS SÍNTOMAS TÍPICOS SON: DISNEA, TOS (ESPECIALMENTE TOS

Página 4 de 7



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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018
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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 INTERRUPIR 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 REINSTITAURAR 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 INTERRUPIR 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 INTERRUPIR EL TRATAMIENTO, SI SE PRODUCE HEMATEMESIS, DECOLORACIÓN NEGRA DE LAS HECES O SANGRE EN LAS HECES. 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").

Página 5 de 7



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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018

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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 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. LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES, MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO, EL NUMERO DE LOTE, "EL TITULAR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS 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."

OBSERVACIONES:

VIDA UTIL:
CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:

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

EXPEDIENTE No.:
RADICACIÓN No.:

20116869
2016140508

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los bocetos de envase y empaque e inserto, allegados mediante radicado No. 20181178208 del 03/09/2018, en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.



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

RESOLUCIÓN No. 2018040793 DE 24 de Septiembre de 2018
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, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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, 24 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de 30°C Y 65 %HR.

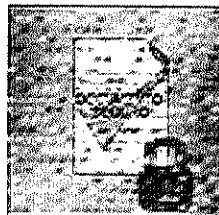
ARTÍCULO CUARTO. - Contra la presente Resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos, del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su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

ARTÍCULO QUINTO. - La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 24 de Septiembre de 2018

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



[Firma manuscrita]

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: rmarinm, Técnico: rmarinm Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Firmado digitalmente por
FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2018.09.24
09:00:30
Razón: Invima
Locación: BOGOTÁ D.C.,
Colombia

Página 7 de 7



INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA

A la fecha notifique personalmente a Irma Rojas

Con identificación No. 1013590306 de EST

T.P. No. _____ de _____

La Resolución No. 2018040793 de fecha 28/sep/2018
25 SET. 2018

En Bogotá _____ Hora 11:19

Notificado [Signature]

Notificador [Signature]