Bogotá D.C., 21 de Julio de 2026.

A QUIEN INTERESE

REF: ACREDITACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN.

Cordial saludo,

Por medio de la presente, certificamos que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S. - DISCOLMETS S.A.S.,** identificada con **NIT. 828.002.423-5**, se encuentra debidamente autorizada por **OFTALMOQUIMICA S.A., NIT. 860.527.744-4,** para la comercialización y distribución de los medicamentos que hacen parte de nuestro portafolio en todo el territorio de la República de Colombia.

Asimismo, manifestamos que contamos con la capacidad de producción necesaria para garantizar el suministro oportuno de los medicamentos ofrecidos, de acuerdo con las cantidades promedio mensuales estimadas de consumo.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado para los fines que estime pertinentes.

Atentamente,

LUZ MYRIAM VERA BERNAL
Representante Legal
OFTALMOQUIMICA S.A.

ORGANON
Calle 127 A No. 53 A – 45
Torre 2 Piso 6
Complejo Empresarial Colpatria
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 6017432980

ORGANON

Bogotá, 18 de enero del 2026

Señores:
DISCOLMETS S.A.S
Cuidad

Estimados señores:

Apreciado cliente:

Confirmamos que **DISCOLMETS SAS**, identificado con NIT 828002423-5. Ubicada en la ciudad de Neiva, está autorizada para comercializar y distribuir dentro del territorio colombiano, los productos del portafolio que comercializamos.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado y tiene vigencia hasta el 31 de diciembre del 2026.

Atentamente,

JUAN PATRICIO CLARK
Business Director
Organon Colombia

C Confidential

Docusign Envelope ID: C2D4EB84-098E-884A-821B-06862411F350

Bogotá D.C., 28 de mayo de 2026

Señor(es)
DISCOLMETS SAS
Ciudad

Referencia: Carta Autorización de Distribución.

Por medio de la presente se notifica que este documento no aplica para PFIZER S.A.S. teniendo en cuenta que somos importadores-fabricantes.

Cordial Saludo.

Atentamente,

DocuSigned by:
NOHORA CAROLINA VASQUEZ
8C390E9304E24BC...

CAROLINA VASQUEZ
Apoderada General
Pfizer S.A.S.

Bogotá, 25 de agosto de 2026

AUTORIZACION DE DISTRIBUCIÓN

Respetados Señores:

Por medio de la presente nos permitimos CERTIFICAR que la empresa DISCOLMETS S.A.S, identificada con NIT 828.002.423-5; es cliente de nuestra empresa PROCAPS S.A. NIT 890.106.527-5, por lo tanto, está autorizada a presentar el portafolio de nuestros productos en las líneas de: BIOTEC, ALTO COSTO, FARMIONI,FARMA y COLMED en los diferentes procesos licitatorios.

La presente certificación se expide por solicitud del interesado, a los 25 días del mes de agosto de 2026, con vigencia hasta 31 de Julio de 2027. Para cualquier información adicional, puede comunicarse al correo electrónico: catorres@procapslatam.com

Atentamente,

CATORRES

Claudia Andrea Torres Lopez
ADMINISTRACION DE LICITACIONES
PROCAPS S.A.

Bogotá, 25 de agosto de 2026

AUTORIZACION DE DISTRIBUCIÓN

Respetados Señores:

Por medio de la presente nos permitimos CERTIFICAR que la empresa DISCOLMETS S.A.S, identificada con NIT 828.002.423-5; es cliente de nuestra empresa PROCAPS S.A. NIT 890.106.527-5, por lo tanto, está autorizada a presentar el portafolio de nuestros productos en las líneas de: BIOTEC, ALTO COSTO, FARMIONI,FARMA y COLMED en los diferentes procesos licitatorios.

La presente certificación se expide por solicitud del interesado, a los 25 días del mes de agosto de 2026, con vigencia hasta 31 de Julio de 2027. Para cualquier información adicional, puede comunicarse al correo electrónico: catorres@procapslatam.com

Atentamente,

CATORRES

Claudia Andrea Torres Lopez
ADMINISTRACION DE LICITACIONES
PROCAPS S.A.

PROCLIN PHARMA S.A.

NIT. 800.090.902-5

CERTIFICADO DE DISTRIBUCION

Por medio de la presente nos permitimos informar que la firma ***DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S. BIC- DISCOLMETS SAS BIC*** *Identificada con* ***Nit.: 828002423-5*** *están autorizados para distribuir los medicamentos suministrados en el portafolio de nuestra compañía.*

Así mismo certificamos que los medicamentos que comercializamos cuentan con registros sanitarios vigentes y los laboratorios fabricantes cumplen con Buenas Prácticas de Manufactura aprobadas por el INVIMA.

Cualquier aclaración con gusto la atenderemos en los teléfonos (601) 5936969 o a la línea gratuita 018000948080.

Se expide a solicitud del interesado a los veinticinco (25) días del mes agosto de dos mil veintiséis (2026).

Cordialmente,



ALBA YANETH HERNANDEZ JIMENEZ
Gerente Comercial.

QUIMICA PATRIC
Productos Farmacéuticos
NIt. 860.501.437-5

Bogotá, D.C., 23 de junio de 2026

QUIMICA PATRIC LTDA

NIT 860.501.437-5

Con la presente se certifica que la empresa **DISCOLMETS S.A.S.** identificada con NIT **828.002.423-5** es distribuidor autorizado de nuestro portafolio de productos por lo tanto podrá comercializar los mismos a través del canal institucional (EPS, IPS y demás instituciones del sistema de seguridad social).

Cordialmente

Soranny Sarmiento Sánchez
Directora Comercial

A QUIEN INTERESE

Por medio de la presente certifico que la **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S (DISCOLMET S.A.S).** Identificado con **NIT 828.002.423-5** es nuestro distribuidor y está autorizado para comercializar los siguientes productos de nuestro PORTAFOLIO DE IMPORTACION:

PRODUCTO	**MARCA**
Mascarillas Laríngeas	Fushan
Sonda de gastrostomía	Fushan
Kit de Gastrostomía Endoscópico	Hp Bio
Mallas De Polipropileno	Biomesh
Suturas Quirúrgicas	Vital Sutures
Acero Quirúrgico	Vital Sutures
Hemostáticos	Quirumedical
Stent Doble J	Medpro Medical
Canastilla De Nitinol	Medpro Medical
Resucitador Manual Desechable	Human Life Care
Sensores de Oximetría desechable	Human Life Care

Este certificado se expide a los veinticuatro (24) días del mes de abril de 2026.

Atentamente,

MARTHA P. MORALES ROSA
Gerente Comercial

CRA 62 No 77 – 50 / Piso 2 – Tel. (5) 347 38 23 – Cel. (318) 656 57 59, Barranquilla – Colombia
Email: iqm.ltda@yahoo.com - www.iqm.com.co

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Hacemos constar que **DISCOLMETS SAS** Identificada con **Nit 828.002.423-5** es Distribuidor Autorizado, en el territorio nacional de todos nuestros productos.

REPRESENTACIONES FARMACEUTICAS DE COLOMBIA SAS (REPREFARCO SAS). Esta registrado debidamente y cumple con toda la normatividad, protocolo, buenas prácticas de manufacturas, registros, etc., para la fabricación y comercialización de dichos productos farmacéuticos.

Para constancia de lo anterior, se firma en Cali a los doce (12) días del mes de Junio de Dos mil Veintiséis (2026)

Atentamente,



OSCAR AUGUSTO SALAS RENGIFO
REPRESENTANTE LEGAL.

Cali: Avenida 6n #48n-48
Teléfonos: +57 318 708 4031 -
602 402 8081
servicliente@reprefarco.com
ventasy@reprefarco.com
Cali- Colombia

Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Av. Cra 7 #155c-20 Piso 40 North Point
Bogotá D.C., Colombia
Tel: (1) 7560404
Fax: (1) 7550529

FK-COL-HOS-2026-477

FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

NIT: 900.402.080-1

Certifica que:

La empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S.** identificada con NIT **828.002.423-5** y código interno **57510063** es cliente de esta compañía y está autorizado para comercializar los productos que hacen parte del portafolio de Fresenius Kabi Colombia S.A.S, siempre y cuando se cumpla con las condiciones de cartera establecidas.

Para constancia se firma a los (25) días del mes de mayo de 2026 en la ciudad de Bogotá.

Esta certificación tiene como inicio de vigencia el 01 de julio de 2026 hasta el 31 de diciembre de 2027.



Firmado digitalmente por Mugued Triana Gonzalez
Nombre de reconocimiento (DN): cn=Mugued Triana Gonzalez, o=Fresenius Kabi Colombia SAS, ou=Jefe Admón de ventas y Licitaciones, email=mugued.triana@gmail.com, c=CO
Fecha: 2026.05.26 09:09:45 -05'00'

Mugued Triana González
Jefe de Administración de Ventas y Licitaciones

PHARMALAB
LABORATORIOS

A QUIEN PUEDA INTERESAR

PHARMALAB PHL LABORATORIOS S.A.S. con **NIT 900.918.210-6** mediante la presente y durante el periodo comprendido entre el 24 enero al 31 de diciembre del 2026, autoriza que la entidad **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S.- DISCOLMETS S.A.S**., con **NIT 828.002.423-5** pueda distribuir y participar de licitaciones públicas y privadas con la marca **SANDOZ** y algunos de los productos de nuestro portafolio, entre los que se encuentran:

- **AMPHOLIP 50mg,**
- **METOJECT 7.5mg,**
- **METOJECT 10mg,**
- **METOJECT 15mg,**
- **METOJECT 20mg,**
- **METOJECT 25mg,**

la presente autorización, se expide a los veinticuatro (24) días del mes de enero del año 2026.

Cordialmente,



JUAN CAMILO SIERRA MURILLO
Gerente País
Celular: (+57) 300 7771682
Correo: jsierra@pharmalabsa.com

Docusign Envelope ID: 74ABCE17-20A3-8E77-83AE-67AF3626D9DA

LABORATORIOS SERVIER DE COLOMBIA

Bogotá, 25 de agosto de 2026

Señores: **DISCOLMETS S.A.S.**

Referencia: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN

Por medio de la presente, nos permitimos certificar que la empresa **DISCOLMETS S.A.S.**, identificada con **NIT 828.002.423-5**, cuenta con nuestra plena autorización para la comercialización y distribución de nuestro portafolio de productos.

Esta autorización se otorga con el fin de que DISCOLMETS S.A.S. actúe como distribuidor autorizado en todos sus procesos de licitación, contratación y comercialización en el sector público.

La presente autorización tendrá vigencia a partir de la fecha de su expedición y se mantendrá válida mientras dure la relación comercial entre ambas partes o hasta que se comunique lo contrario.

Atentamente,

Signed by:
Ingrid Pimienta
9B18ED9A934B4F8...

Ingrith Pimienta
Director Comercial y Acceso de Mercado
Laboratorio Servier de Colombia S.A.S.

SEVEN PHARMA
A HETERO group company

Bogotá 15 de enero de 2026

Señores
A QUIEN INTERESE
Ciudad

Estimados señores,

Por medio de la presente, nos permitimos confirmar que la compañia **DISCOLMETS** identificado con NIT No. **828.002.423-5** es cliente nuestro y está autorizado para comercializar nuestros productos de manera no exclusiva y a los precios ya pactados.

Esta certificación tiene vigencia hasta el 31 de diciembre de 2026.

Cordialmente

Ing. Ronald V. Sanchez Acosta
Matrícula Profesional 25244-334848 CND

Ing. Ronald Sanchez Acosta
Gerente de administración, ventas y licitaciones
Seven Pharma Colombia S.A.S

SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S.
Sede Comercial: Cra 47 # 103 - 41, Bogotá, Colombia.
Sede Administrativa: Zona Franca Metropolitana, Bodega 7, Cota, Cundinamarca.
Oficina: (601) 8966626 **Email:** ventas.colombia@sevenpharma.net
www.sevenpharma.net

FARMASER S.A.S.
LABORATORIO FARMACEUTICO

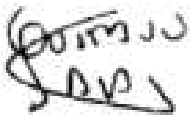
A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente certificamos que la empresa **DISCOLMETS S.A.S.** Identificada con el **Nit. 828.002.423-5**, radicada en Bogotá, está autorizada para comercializar y distribuir nuestros productos únicamente en la participación de los procesos de Licitación.

No autorizamos hacer publicidad de ningún tipo (Televisión, prensa, radio y literaturas) de nuestros productos.

Para constancia se firma en la ciudad de Santiago de Cali, a los veintinueve (29) días del mes de Mayo del 2026.

Atentamente,



GUSTAVO RAFAEL SALAS ALVAREZ.
Gerente General

Bogotá D.C, 03 de septiembre 2026

CERTIFICACION DISTRIBUIDOR 52097360DE PRODUCTOS ODONTOLOGICOS

DENTAL 83 S.A.S., identificada con NIT 830.015.820-1, certifica que es una empresa dedicada a la comercialización y distribución de materiales, insumos y equipos odontológicos de reconocidas marcas nacionales e internacionales, entre las cuales se destacan Solventum, Prodont, Eufar, Bajaypack, Farpag, Medic y Maillefer.

Así mismo, hacemos constar que ante la empresa DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS, identificada con NIT 828002423, mantiene una relación comercial con nuestra compañía y adquiere regularmente productos distribuidos por DENTAL 83 S.A.S.

Adicionalmente, certificamos que los productos comercializados por nuestra empresa son originales, cuentan con la debida trazabilidad y cumplen con los registros sanitarios, permisos de comercialización y demás requisitos exigidos por las autoridades competentes en Colombia, garantizando así su calidad, seguridad y procedencia.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado para los fines que estime convenientes.

Cordialmente,

Paola Andrea Linares Bonilla

Representante Legal

DENTAL 83 S.A.S.
NIT 830.015.820-1

Bogotá D.C, 03 de septiembre 2026

CERTIFICACION DISTRIBUIDOR 52097360DE PRODUCTOS ODONTOLOGICOS

DENTAL 83 S.A.S., identificada con NIT 830.015.820-1, certifica que es una empresa dedicada a la comercialización y distribución de materiales, insumos y equipos odontológicos de reconocidas marcas nacionales e internacionales, entre las cuales se destacan Solventum, Prodont, Eufar, Bajaypack, Farpag, Medic y Maillefer.

Así mismo, hacemos constar que ante la empresa DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS, identificada con NIT 828002423, mantiene una relación comercial con nuestra compañía y adquiere regularmente productos distribuidos por DENTAL 83 S.A.S.

Adicionalmente, certificamos que los productos comercializados por nuestra empresa son originales, cuentan con la debida trazabilidad y cumplen con los registros sanitarios, permisos de comercialización y demás requisitos exigidos por las autoridades competentes en Colombia, garantizando así su calidad, seguridad y procedencia.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado para los fines que estime convenientes.

Cordialmente,

Paola Andrea Linares Bonilla

Representante Legal

DENTAL 83 S.A.S.
NIT 830.015.820-1

Bogotá D.C, 03 de septiembre 2026

CERTIFICACION DISTRIBUIDOR 52097360DE PRODUCTOS ODONTOLOGICOS

DENTAL 83 S.A.S., identificada con NIT 830.015.820-1, certifica que es una empresa dedicada a la comercialización y distribución de materiales, insumos y equipos odontológicos de reconocidas marcas nacionales e internacionales, entre las cuales se destacan Solventum, Prodont, Eufar, Bajaypack, Farpag, Medic y Maillefer.

Así mismo, hacemos constar que ante la empresa DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS, identificada con NIT 828002423, mantiene una relación comercial con nuestra compañía y adquiere regularmente productos distribuidos por DENTAL 83 S.A.S.

Adicionalmente, certificamos que los productos comercializados por nuestra empresa son originales, cuentan con la debida trazabilidad y cumplen con los registros sanitarios, permisos de comercialización y demás requisitos exigidos por las autoridades competentes en Colombia, garantizando así su calidad, seguridad y procedencia.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado para los fines que estime convenientes.

Cordialmente,

Paola Andrea Linares Bonilla

Representante Legal

DENTAL 83 S.A.S.
NIT 830.015.820-1

Bogotá, 27 de mayo de 2026

A QUIEN INTERESE

REF: CERTIFICACION COMERCIAL

Por medio de la presente nos permitimos informar que nuestro cliente **DISCOLMETS SAS BIC.,** Identificado con **NIT: 828002423-5** ha sostenido relaciones comerciales con AL PHARMA S.A.S desde hace 10 años aproximadamente, y se encuentra activo en la compañía y cuenta con autorización para que sea distribuidor directo de los productos al pharma S.A.S

Esta referencia se expide a solicitud del interesado, cualquier información adicional con gusto será atendida.

Cordialmente,

Carlos Antonio Chaparro Jimenez

Firmado digitalmente por Carlos Antonio Chaparro Jimenez
Fecha: 2026.05.27 11:56:25 -05'00'

PROFESIONAL COMERCIAL
AL PHARMA S.A.S
Nit: 830.017.238-1

B|BRAUN
SHARING EXPERTISE

SCAV-061-2026

B BRAUN MEDICAL S.A
NIT. 860.026.442-5
CERTIFICA QUE

DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD DISCOLMETS S.A.S, identificado con Nit. **8280024235** y domicilio en la ciudad de **Bogotá** en la **CL 15 33 02** es **DISTRIBUIDORA AUTORIZADA** de los siguientes productos farmacéuticos y/o dispositivos médicos de las líneas **ORS/MIS, AR&AV, AIS, DRUGS, NUTRITION, SGM, WM, INFECTION CONTROL, IV FLUIDS & IRRIGAT**, **OSTOMY, CONTINENCE CARE**
que legalmente importa y/o fabrica nuestra compañía.

- Suministro de salas de operaciones de ORS
- Neurocirugía NES
- Nutrición
- Acceso venoso central
- Anestesia Regional
- Medicamentos
- Manejo de heridas
- Fluidos intravenosos e irrigación
- Aceleración periférica e inyección
- Sistema de infusión automático
- Sistemas intravenosos y drenaje
- Cuidado de la ostomía
- Terapia de intervención IVT
- Cirugía mínimamente invasiva MIS
- Cuidado de la Continencia
- Prevención de infecciones
- Gestión de activos hospitalarios

La compañía en su calidad de **DISTRIBUIDORA AUTORIZADA** tiene derecho a revender por su propia cuenta los productos a terceros sin que lo anterior implique una relación de agenciamiento a favor de B. Braun Medical S.A respecto de los productos o de representación frente a terceros.

Vigencia**: 90 días.**
En constancia de lo anterior, se firma en Bogotá, a los (15) días del mes de Julio (2026)

Cordialmente,

B. BRAUN MEDICAL S. A.

Lina Mendoza
LINA MENDOZA PEÑA
Business Development And Sales Manager
Surgery and Interventions Hospital

Yeimy Calderon
YEIMY CALDERON
Coordinadora Administración Ventas

LABORATORIOS
Bremymg
Proyectamos la vida

AUTORIZACION

BREMYMG LTDA con NIT 830.066.339 – 6 certifica que DISCOLMETS S.A.Scon NIT 828.002.423-5 está autorizado para distribuir y comercializar nuestros productos.

Se expide en Bogotá a los 27 días del mes de Agosto de 2026.

Agradecemos la atención prestada,

HERIBERTO BONILLA MEDINA

Representante Legal

www.laboratoriosbremymg.com
E-mail: comercial@laboratoriosbremymg.com
Km 2 Vía Chía – Cajicá, Chía Cundinamarca
Conmutador: (601) 368 0475 – 329 5160/61/62/63/64/65/66/67/68/69
Celular: 313 329 5739

LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S.

ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS
NIT. 860.029.237-5

Bogotá D.C., 15 de enero de 2026.

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente se certifica que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS.** con NIT 828002423-5 se encuentra autorizado para comercializar los productos fabricados y/o representados por **LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S** con NIT **860.029.237-5**, sobre los cuales posee **Registro Sanitario y/o derechos de distribución**.

Las operaciones comerciales entre ambas compañías se basan en una relación de compraventa, mediante la cual **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS.**, adquiere en propiedad los productos o servicios ofrecidos por **LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S**., siendo dicha actividad de naturaleza exclusivamente comercial.

Se expide la presente certificación a solicitud del interesado y para los fines que estime convenientes.

Atentamente,

Viviana P Gaitan

VIVIANA P GAITAN
SUBGERENTE DE VENTAS COLOMBIA
FARMALOGICA S.A.

Elaboro. Leidy A. Jimenez

Bogotá, 04 de mayo 2026

CERTIFICADO DE COMERCIALIZACIÓN

Por medio de la presente ABBVIE S.A.S. con NIT 900.514.524-9, autoriza a:

DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGIAS EN SALUD SAS.
NIT: 828.002.423-5

Para comercializar los siguientes productos de nuestro portafolio **durante** el periodo 04 de abril de 2026 a 31 de marzo de 2027,

PRODUCTO	PRINCIPIO ACTIVO	NUMERO REGISTRO SANITARIO
HUMIRA AC	Adalimumab	2018M-0017982
SURVANTA 4 ml	Fosfolípidos	2018M-0000548-R2
SURVANTA 8 ml	Fosfolípidos	2020MB-014168-R3
SEVORANE	Sevoflurano	2020M-014996-R3
ZEMPLAR cápsulas 1mcg	Paricalcitol	2023M- 0007672-R2
ZEMPLAR cápsulas 2mcg	Paricalcitol	2019M-0015324-R1
ZEMPLAR IV 5 mcg/ml	Paricalcitol	2022M-0001738-R3
RINVOQ® 15 mg	Upadacitinib	2021M-0020054
VENCLEXTA®	Venetoclax	2020M-19652
SKYRIZI® 150mg	Risankizumab	2023MBT-0000071
Acular LS	Ketorolaco trometamina 0.4%	2022M-0005349-R2
Alphagan	Tartrato de brimonidina 0.2%	2023M-007053-R3
BOTOX 100 U	Toxina Botulínica tipo A por 100 Unidades	2021MB-014172-R3
BOTOX 200 U	Toxina Botulínica tipo A por 200 Unidades	2023MB-0011586-R2
BOTOX 50 U	Toxina Botulínica tipo A por 50 Unidades	2023MB-0009951-R1
Combigan	Tartrato de brimonidina 0.2% + Timolol 0.5%	2022M-0005447-R2
Combigan	Tartrato de brimonidina 0.2% + Timolol 0.5%	2022M-0005447-R2
Ganfort	Bimatoprost 0.03% + Timolol 0.5%	2023M-0007162-R2
Lastacaft	Alcaftadina 0.25%	2019M-0013284-R1
Lumigan	Bimatoprost 0.03%	2023M-0000560-R3
Lumigan RC	Bimatoprost 0.01%	2023M-0011385-R2
Optive	Carboximetilcelulosa sódica 0.5% + Glicerina 0.9%	2023M-0007266-R2
Optive Fusion	Carboximetilcelulosa sódica 0.5% + Glicerina 0.9% +	2020M-0016206-R1

	Hialuronato de sodio 0.1%	
Optive Liquigel	Carboximetilcelulosa sódica 0.10% + Glicerina 0.9%	2019M-0019003
Ozurdex	Dexametasona 0.70000 mg	2023M-0011998-R3
Pred-F	Acetato de prednisolona 1.0%	2023M-0000082-R3
Refresh Liquigel	Carboximetilcelulosa sódica 1%	2023M-0013292-R2
Refresh Tears	Carboximetilcelulosa sódica 0.5%	2023M-011074-R3
Relestat	Clorhidrato de epinastina 0.5mg/ml	2023M-0005908-R2
Restasis	Ciclosporina 0.05%	2019M-0002897-R2
Tripligan	Bimatoprost 0.1 mg/ml + Brimonidrina tartrato 1.5 mg/ml + Timolol 5 mg/ml	2023M-0018602 – R1
Zymaxid	Gatifloxacina 0.5%	2019M-0013743-R1
Zypred	Gatifloxacina 0.3% + Prednisolona acetato 1%	2020M-0012215-R1

Tengan a bien notar que esta autorización como cliente no implica la certificación automática de los productos que luego comercializa dicha entidad.

Atentamente,

Nicolás Latorre Rendón
Nicolás Latorre Rendón (05-May-2026 10:13:26 CDT)

Nicolas Latorre Rendon
Representante Legal Abbvie S.A.S.
NIT: 900.514.524-9

Certificacion de Comercialización-CO1LS-CG9124VK2 - copia - copia

Final Audit Report 2026-05-05

Created:	2026-05-04
By:	Karen Daniela Sanders Rojas (karen.sanders@abbvie.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAyBx8iv922SRNQVuLUpNnGboD6i3r3eka
Documents:	Certificacion de Comercialización-CO1LS-CG9124VK2 - copia - copia.doc (2 pages)
Number of Documents:	1
Document page count:	2
Number of supporting files:	0
Supporting files page count:	0

"Certificacion de Comercialización-CO1LS-CG9124VK2 - copia - copia" History

Document created by Karen Daniela Sanders Rojas (karen.sanders@abbvie.com)
2026-05-04 - 9:38:43 PM GMT- IP address: 98.98.186.224

Document emailed to nicolas.latorrerendon@abbvie.com for signature
2026-05-04 - 9:39:15 PM GMT

Agreement viewed by nicolas.latorrerendon@abbvie.com
2026-05-05 - 2:53:22 PM GMT- IP address: 98.98.186.243

Signer nicolas.latorrerendon@abbvie.com entered name at signing as Nicolás Latorre Rendón
2026-05-05 - 3:13:24 PM GMT- IP address: 98.98.186.243

Document e-signed by Nicolás Latorre Rendón (nicolas.latorrerendon@abbvie.com)
Signature Date: 2026-05-05 - 3:13:26 PM GMT - Time Source: server- IP address: 98.98.186.243

Agreement completed.
2026-05-05 - 3:13:26 PM GMT

Powered by Adobe Acrobat Sign

Actifarma
Calle 147 19-50 Of. 39 - 40
Tels.: 601 627 9997 / 627 9652
servicliente@actifarma.com.co
www.actifarma.com.co

Bogotá, D.C., 08 de mayo de 2026

AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

Con la presente certifico que el cliente **DISCOLMETS S.A.S. identificada con Nit. 828.002.423-5**, es distribuidor de nuestro portafolio de productos y está autorizado para comercializar los mismos, a través de los canales Institucional (EPS, IPS, ARS, ESE y demás Instituciones del Sistema de Seguridad Social) y privado a nivel nacional.

La presente se expide a solicitud del interesado a los ocho (08) días del mes de mayo de 2026.

Cordialmente,

DAVID ANTONIO CHARRIS
Representante Legal

ADS PHARMA S.A.S.
NIT 900.040.831-1.

A QUIEN INTERESE:

Certificamos mediante este documento la Distribución autorizada* DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S BIC. DISCOLMETS S.A.S BIC. Con Nit No.828.002.423-5, quien cuenta con todo nuestro respaldo para la comercialización de los productos que a continuación se relacionan:

NOMBRE COMERCIAL	CONCENTRACIÓN	PRESENTACION
Ácido Valproico (Valproato de Sodio)	100 mg/mL	Caja x 5 viales x 5mL
ADS-Noliron (Norepinefrina Bitartrato)	4 mg/4mL	Caja x 5 ampollas x 4mL
Amiodarona Clorhidrato	150mg/3mL	Caja x 25 ampollas x 3mL
Azul de Metileno	50mg/5mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Ciprofloxacina	2mg/mL	Caja x 2 bolsas x 200mL
Dexmedetomidina Clorhidrato	0.2 mg/2mL	Caja x 5 viales x 2mL
Dexmedetomidina Clorhidrato	0.2 mg/2mL	Caja x 5 ampollas x 2mL
Diazenil (Flumazenil)	0,5mg/5mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Diblorec (Labetalol Clorhidrato)	100mg/20mL	Caja x 1 vial x 20mL
Docarip (Dobutamina Clorhidrato)	1mg/mL	Caja x 2 bolsas x 250 mL
Edetato Cálcico Disódico 20%	20% x 10mL	Caja x 5 viales x 10mL
Floxanar (Moxifloxacina)	400mg/250mL	Caja x 2 Bolsas x 250mL
Inaraq (Budesonida Micronizada)	1mg/2mL	Caja x 5 viales x 2mL
Levetiracetam	100 mg/mL	Caja x 5 viales x 5mL
Levofloxacina Hemidrato	5mg/ mL x 100mL	Caja x 2 bolsas x 100 mL
Levosidax (Levosimendan)	12.5mg/5mL	Caja x 1 ampolla x 5 mL
Metadolina	300mg/5mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Metoprolol (Metoprolol Tartrato)	5mg/5mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Milrinona (Milrinona Lactato)	10mg/10mL	Caja x 10 viales x 10mL
Miocurim (Cisatracurio Besilato)	10mg/5mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Mixa B (Polimixina B)	500.00 UI	Caja x 5 viales x 5mL
Myoritmo (Betametildigoxina)	0.2mg/2mL	Caja x 5 ampollas x 2mL
N-acetilcisteina	300mg/3mL	Caja x 5 ampollas x 3mL
Nitroglicerina 0.2	0.2 mg/mL x 250mL	Caja x 2 bolsas x 250mL
Rocuronio Bromuro	50mg/5mL	Caja x 10 viales x 5mL
Rocuronio Bromuro	50mg/5mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Solución Salina 0.9% (Cloruro de Sodio)	100mL	Caja x 10 bolsas x 100mL
Tiosulfato de sodio 20%	200mg/mL x 5 mL	Caja x 5 ampollas x 5mL
Vasopresina	20UI /1mL	Caja x 5 ampollas x 1mL
Zolidone Pediátrico (Linezolid)	2mg/mL	Caja x 2 bolsas x 100mL
Zolidone (Linezolid)	2mg/Ml x 300mL	Caja x 2 bolsas 300mL

La presente se expide a solicitud del interesado a los catorce (14) días del mes de Mayo del año dos mil veintiséis (2026) y tiene una vigencia de (12) meses contados a partir de la fecha de su expedición, por lo tanto, el vencimiento de este documento es el día trece (13) del mes de Mayo del año dos mil veintisiete (2027). Cordialmente,

PIEDAD LOPEZ FRANCO.
Representante Legal (s).
ADS PHARMA S.A.S.

** La presente autorización de distribución no podrá ser entendida como medio de representación ante terceros de actos que requieran que el Representante Legal deba suscribir documento alguno que comprometa contractualmente a la sociedad ADS PHARMA S.A.S.*

ANGLOPHARMA
SU FORMULA DE CALIDAD

Bogotá D.C 25 de marzo de 2026

AUTORIZACION DE DISTRIBUCION

A QUIEN INTERESE

Por medio del presente comunicado, **ANGLOPHARMA S.A.** Certifica que Certifica que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS - DISCOLMETS S.A.S.** identificada con Nit. 828.002.423-5 cuyo domicilio principal está ubicado en la Ciudad de Neiva (Huila), el cual se encuentra vinculado comercialmente con nuestra compañía desde febrero 02 de 2004, y se encuentra autorizado para distribuir todos nuestros productos de la Línea Institucional a nivel nacional.

Para confirmar esta información, se pueden comunicar a la línea telefónica No. 601 268 6887 en la ciudad de Bogotá.

Esta autorización tiene vigencia hasta el 31 diciembre de 2026.

Cordialmente,

JOSE RICARDO DIAZ BERNAL
Contractor Nacional de Ventas Institucionales.

ARISPHARMA
NIT 900881884-8 Ciencia y Creación

C E R T I F I C A D O D E D I S T R I B U C I O N

Por medio de la presente nos permitimos certificar que la empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS**, identificada con NIT 828002423 - 5, está autorizada para distribuir y comercializar a nivel nacional los medicamentos de nuestro portafolio, los cuales describimos a continuación:

Nombre comercial	Presentación comercial
HYDROXISTAL 100 mg/2 mL-SOL INY	Caja x 5 ampollas x 2 mL
ISOTROPINOL 0,2 mg/1 mL - SOL INY	Caja x 1 ampolla x 1 mL
AZOLEDRIN 4 mg/100 mL -SOL INY	Frasco vial x 100 mL
ZIMEDROPIM 5 mg/100 mL- SOL INY	Frasco vial x 100 mL

Declaramos que nuestros productos no incurren en violaciones de la propiedad intelectual (derecho de patentes) y cumplen con toda la normatividad vigente establecida por el Gobierno Nacional.

ARISPHARMA Ciencia y Creación

La presente certificación se expide a solicitud del interesado a los veinticuatro (24) días del mes de agosto del dos mil veintiséis (2026)

Cordialmente,

_____

LINETH PRECIADO ALARCON
Representante legal ARIS PHARMA SAS
NIT: 900881884-8

ASCEND LABORATORIES S.A.S
Av Cra. 19 No 97-31 Of.303
Bogota, Colombia

Bogotá D.C, Enero 29 del 2026

CERTIFICACION DE DISTRIBUIDOR

ASCEND LABORATORIES S.A.S, Certifica que la empresa DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S- DISCOLMETS S.A.S. Identificada con Nit N° 828.002.423-5, esta autorizada para distribuir todo nuestro portafolio en el territorio nacional.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado a los 29 días del mes de Enero del 2026.

Cordialmente,

Pankaj Sawant
Representante Legal

ASPEN COLOMBIANA S.A.S
Carrera 69 # 19ª–61 Bodega 1 Piso 3
Bogotá D.C., Colombia
NIT: 900.656.960-6

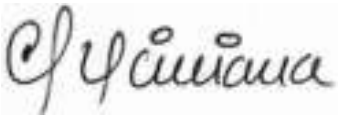
Bogotá, junio 24 de 2026

Señores
A QUIEN INTERESE

Ref.: Distribuidor autorizado

Por medio de la presente, estamos certificando que **DISCOLMETS S.A.S** con **NIT 828.002.423-5** mantiene relación comercial con nuestra compañía enmarcada exclusivamente dentro de las características del suministro periódico de los siguientes productos Farmacéuticos, por lo que está autorizado a comercializar y vender los productos del portafolio de **Aspen Colombiana S.A.S.** manifestamos que contamos con la capacidad de suministro de los medicamentos que sean solicitados.

Atentamente,



Claudia Viviana Tabares Vargas
Gerente Comercial
Aspen Colombia

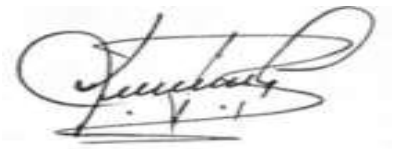
Bagó
Ética al servicio de la salud

CERTIFICACION

Laboratorios Bagó de Colombia S.A.S con Nit: 800.179.883-8, certifica que el cliente: **DISCOLMETS S.A.S,** Identificado con Nit: 828002423-5, es cliente nuestro y está autorizado para distribuir y comercializar los productos de nuestro portafolio a nivel Nacional.

La presente certificación se firma a solicitud del interesado a los 27 días del mes de Abril de 2026.

Cordialmente



JOHN JAIRO LOPEZ CASTILLO
Gerente Nacional de Ventas

Funza, 25 de mayo de 2026

Señores

DISCOLMETS S.A.S.

Bogotá D.C.

Asunto: **Autorización de Distribución**

Por medio de la presente, **BIO ESTERIL S.A.S**. autoriza a la compañía **DISCOLMETS S.A.S.,** identificada con **NIT 828.002.423-5**, a distribuir en el territorio colombiano los productos pertenecientes a nuestro portafolio, los cuales cuentan con los respectivos registros y certificados sanitarios vigentes expedidos por el **INVIMA.**

Para **BIO ESTERIL S.A.S.,** es de gran importancia que nuestros clientes y aliados comerciales cuenten con toda la información necesaria para el adecuado desarrollo de su gestión comercial, así como con productos que cumplan con los más altos estándares de calidad.

Es importante aclarar que la presente autorización de distribución no se concede con carácter de exclusividad y se expide para los fines pertinentes de la convocatoria con vigencia desde el próximo 1 de julio del 2026 y que va hasta el 31 de diciembre del año 2027.

Sin otro particular,

Cordialmente,

LIGIA AMPARO SUAREZ CARRILLO
Coordinadora Comercial

BIOQUIFAR
PHARMACEUTICA S.A.

Bogotá D.C 25 de marzo de 2026

AUTORIZACION DE DISTRIBUCION

Por medio del presente comunicado, **BIOQUIFAR PHARMACEUTICA** S.A. Certifica que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS - DISCOLMETS S.A.S.** identificada con Nit. 828.002.423-5 cuyo domicilio principal está ubicado en la Ciudad de Neiva (Huila), el cual se encuentra vinculado comercialmente con nuestra compañía desde febrero 02 de 2004, y se encuentra autorizado para distribuir todos nuestros productos de la Línea Institucional a nivel nacional.

Para confirmar esta información, se pueden comunicar a la línea telefónica No. 601 268 6887 en la ciudad de Bogotá.

Esta autorización tiene vigencia hasta el 31 diciembre de 2026.

Cordialmente,

JOSE RICARDO DIAZ BERNAL
Contractor Nacional de Ventas Institucionales.

BIOSIDUS
Colombia

CMA-2026-0063

AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

Yo, **CONSTANZA ZAMBRANO LIZARAZO** identificada con cedula de ciudadanía número 51.844.270 en calidad de representante legal de la compañía **BIOSIDUS COLOMBIA S.A.S.** identificada con NIT 901.197.168-2 certifico que la Compañía **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S – DISCOLMETS,** con NIT. 828.002.423 es **DISTRIBUIDOR Y COMERCIALIZADOR** de nuestros productos, por lo tanto, se encuentra autorizado para ofertarlos y cotizarlos, conforme a la disponibilidad de estos al momento de ser requeridos y previo cumplimiento de las condiciones comerciales de compra acordadas entre las partes.

En constancia de lo anterior la presente autorización se suscribe a los trece (13) días del mes de mayo de 2026 con destino a terceros interesados y tendrá vigencia hasta mayo de 2027.

Cordialmente,



Constanza Zambrano Lizarazo
Clúster Head Colombia & Ecuador

Biospifar S.A.
UN COMPROMISO DE VIDA AL SERVICIO DE LA SALUD

Bogotá D.C., 18 junio 2026

EL DIRECTOR DE MERCADEO Y VENTAS
CERTIFICA

Que BIOSPIFAR S.A. con Nit. 830.510.758-3, sostiene relaciones comerciales desde agosto 2019 con la empresa DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS - DISCOLMET SAS.con NIT: 828002423 con domicilio en BOGOTA, y está autorizada para distribuir y comercializar los medicamentos relacionados a continuación de los cuales BIOSPIFAR S.A. es distribuidor exclusivo en el territorio nacional:

PRINCIPIO ACTIVO	UNIDAD DE EMPAQUE
Daptomicina 500mg	Caja x 1 unidad
Dexmedetomidina 472mcg	Caja x 4 Viales
Fibrinógeno Humano	Caja x 1 Vial
Linezolid 2 mg/ml	Caja x 10 bolsas
Factores de la coagulación IX, II, VII y X en combinación)	Caja x 1 Vial
Factores de la coagulación IX, II, VII y X en combinación)	Caja x 1 Vial
Polimixina B 500000 UI	Caja x 10 unidades

El presente documento tiene vigencia de un (1) año que regirá a partir de la fecha. Para cualquier confirmación por favor comuníquese con los números que aparecen al pie de la firma

Biospifar S.A.
NIT: 830.510.758-3

JUAN RAFAEL OSPINA MUÑOZ
Director de Mercadeo y Ventas

Bogotá D.C., Abril 16 de 2026

A QUIEN INTERESE:

BIOTOSCANA FARMA S.A. con **NIT. 800.251.760** autoriza a la empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS** con **NIT. 828.002.423** el cual es cliente directo y, en consecuencia, está facultado para cotizar y despachar nuestro portafolio de medicamentos.

NOMBRE COMERCIAL	SUSTANCIA ACTIVA	CONCENTRACIÓN	PRESENTACION COMERCIAL	REGISTRO SANITARIO
BUDENOFALK	BUDESONIDA 2MG ESPUMA RECTAL	2 MG	CAJA X 1 FRASCO X 14 APLICADORES	2018M-0014022R1
BUDENOFALK	BUDESONIDA 3MG CAPSULA	3 MG	CAJA X 20 CAP	2017M-015066R2
CRESEMBA CAPSULAS	ISAVUCONAZOL 100MG	ISAVUCONAZOL 100MG	CAJA X 14 CAPSULAS EN BLISTER X 7 CAP	2019M-0019065
EXELON CAPSULAS 1.5 MG	RIVASTIGMINA	1,5MG.	CAJA X 28 CAPSULAS	2010M-0010651
EXELON CÁPSULAS 3.0 MG	RIVASTIGMINA	3,0MG.	CAJA X 28 CAPSULAS	2010M-0010652
EXELON CAPSULAS 4.5 MG	RIVASTIGMINA	4,5 MG.	CAJA X 28 CAPSULAS	2010M-0010650
EXELON CAPSULAS 6.0 MG	RIVASTIGMINA	6,0 MG.	CAJA X 28 CAPSULAS	2010M-0010655
EXELON PARCHES 9 MG	RIVASTIGMINA	9MG	CAJA X 30 PARCHES	2022M-0007796-R1
EXELON PARCHES 18 MG	RIVASTIGMINA	18MG	CAJA X 30 PARCHES	2022M-0007795-R1

EXELON PARCHES 27 MG	RIVASTIGMINA	27MG	CAJA X 30 PARCHES	2008M-0007794
LADEVINA 10MG	LENALIDOMIDA 10MG	10 MG	CAJA X 21 CAP EN BLISTER	2019M-0018907
LADEVINA 25MG	LENALIDOMIDA 25MG	25 MG	CAJA X 21 CAP EN BLISTER	2019M-0018969
LENVIMA 4MG	LENVATINIB 4MG	4 MG	CAJA X 30 CAPSULAS	2021M-0020417
LENVIMA 10MG	LENVATINIB 10MG	10 MG	CAJA X 30 CAPSULAS	2021M-0020573
REMBRE 100	DASATINIB 1000MG	100MG	CAJA X 30 TABLETAS	2021M - 0020428
SALOFALK 4G ENEMAS	MESALAZINA 4G	60 ML/4 MG	CAJA X 7 ENEMAS	2018M-007482R2
SALOFALK GRANULOS 1,5 G	MESALAZINA 1,5 G	1500 MG	CAJA X 30 SACHET	2012M-0013788
SALOFALK GRANULOS 1G	MESALAZINA 1G	1000 MG	CAJA X 50 SOBRES	2018M-0007463R1
SALOFALK GRANULOS 3 G	MESALAZINA 3 G	3000 MG	CAJA X 30 SACHET	2013M-0013963

Sin embargo, antes de presentar oferta de nuestro portafolio, deben confirmar la disponibilidad de los medicamentos, de lo contrario no garantizaremos su disponibilidad.

La disponibilidad y la vida útil de nuestros productos están sujetas a las variables de producción y al flujo de importaciones; en consecuencia, en caso de presentarse situaciones especiales que afecten sus necesidades estaremos comunicando.

El presente documento tiene vigencia a partir del 16 de Abril de 2026 hasta 15 de Abril de 2027.

Cordialmente,

Lina Cruel Zapata
Gerente Asociado Facturación – Servicio al Cliente
lina.cruel@knighttx.com
Celular: +(57) 3165222306
T: +57 601 9143889

BLASKOV

AUTORIZACION DE DISTRIBUCION

Con el presente certificamos que mantenemos relaciones comerciales desde el 18 de Mayo del 2.005, con **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD SAS.**, identificados con NIT. 828.002.423-5, razones por la cual está autorizado a distribuir los medicamentos de Laboratorios Blaskov SAS., hasta el 16/01/2027. Los cuales cuentan y se rigen por las Políticas de Calidad y de Buenas Prácticas de Manufactura.

Se sostienen precios hasta el 16-01-2027 realizando incremento anual del IPC.

Los Registros Sanitarios INVIMA de los productos que distribuimos son de propiedad de **LABORATORIOS BLASKOV SAS**., y su fabricación la realizan plantas maquiladoras que cuentan con Certificación de Buenas prácticas de Manufactura vigentes de acuerdo con las normas técnicas exigidas por el INVIMA.

Esta autorización es válida hasta que cualquiera de las partes finalice este convenio. Se expide en Bogotá D.C., a los 21 días del mes de Abril de 2026.

Cualquier inquietud, estaremos atentos a aclararla.

Cordialmente,

LABORATORIOS BLASKOV S.A.S. NIT: 800 198 146 - 9

ESTELLA NIÑO GARZON
Jefe de Cuentas Gerenciadas

LABORATORIOS BLASKOV SAS NIT. 800.198.146-9

Señores
DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S

Boehringer Ingelheim S.A.
Gerencia comercial
Carlos Eduardo Pinto Ortega
Tel. (+571) 3199100

14/01/2026

Ref. Certificado de distribución

Phone: (57) /1/3199100

e-mail:
carlos.pinto@boehringer-ingelheim.com

Address: Avenida Calle 116 No 7-15 Oficina 1401, Piso 14, edificio Torre Cusezar Bogotá D.C. Colombia

Boehringer Ingelheim Colombia se dirige a ustedes con el fin de informar que DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S identificado con el NIT 828.002.423-5 es cliente de BOEHRINGER INGELHEIM S.A y está autorizado para distribuir y comercializar nuestros productos farmacéuticos en el territorio nacional colombiano.

Esta constancia es para uso exclusivo de la administración de DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S y destinada únicamente para la participación de procesos licitatorios.

Cordial saludo,



Carlos Eduardo Pinto Ortega
Gerente Comercial Boehringer Ingelheim S.A.

FAES FARMA
Pasión por la salud

Bogotá D.C. abril 21 del año 2026

Señores
DISCOLMETS SAS
Atn: Departamento de compras y suministros
Calle 12 No. 12 – 32
Neiva (Huila).

CERTIFICACIÓN Y AUTORIZACION

FAES FARMA COLOMBIA SAS con Nit No. 800.232.359 – 6 ubicada en la Carrera 7 # 155C – 20, Edificio North Point, Torre E, Piso 36 de la ciudad de Bogotá Certifica:

1. Que mantiene relaciones comerciales con **DISCOLMETS SAS**, con NIT. 828.002.423 - 5, ubicada en la carrera Calle 12 No. 12 – 32, en la ciudad de Neiva (Huila).

2. Que DISCOLMETS SAS es distribuidor directo de nuestro portafolio de productos y están autorizados para comercializar el mismo, en el canal institucional (EPS, IPS, ARS, ESE, y/o demás instituciones del sistema) y privadas a nivel nacional.

3. FAES FARMA COLOMBIA SAS Autoriza a DISCOLMETS SAS para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación en entidades Públicas y Privadas del país.

Vigencia, diciembre 2026.

Cordialmente,

EDGAR SANTAMARIA ARIZA
Gerente Unidad de Negocio Prescripción e Institucional

Chalver
Laboratorios

GIC-013-2026

Bogotá, D.C., mayo 5 de 2026

A QUIEN INTERESE

Por medio de la presente nos permitimos constatar que la empresa "**DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S."** con Nit. **828.002.423-5**, es un cliente activo en nuestra compañía y se encuentra autorizado para distribuir y comercializar a nivel nacional los medicamentos del portafolio que actualmente comercializamos. Tal distribución y/o reventa puede realizarse en el Territorio Nacional Colombiano, sin que constituya una distribución exclusiva, agencia mercantil, consorcio ni ninguna otra modalidad distinta a la comercialización de nuestros productos farmacéuticos por parte de dicha Entidad.

La distribución de nuestros productos debe estar dirigida únicamente al canal institucional: IPS (Clínicas-Hospitales), dispensación de medicamentos bajo convenio suscrito con EPS, ARL, Regímenes Especiales o Entidades Estatales y/o subdistribuidores institucionales, debidamente certificados y autorizados por secretarias de salud territoriales. Los productos de la línea Institucional se entregan marcados: "USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO"

Es responsabilidad exclusiva de DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S**,** cualquier tipo de negociación, contrato, oferta, licitación respecto de las obligaciones que asuma con su Entidad. En consecuencia, LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.S., no asumirá ninguna clase de responsabilidad relacionada con las relaciones mercantiles que DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S, asuma con su entidad y/o con terceros.

Se expide la presente certificación a solicitud de nuestro cliente, con vigencia a partir de la fecha y hasta diciembre-2026.

Cordial saludo,

LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.S.
NIT: 890.203,194-1
LUZ ANGELA GALVIS FLOREZ
Gerente División Institucional

CERTIFICACIÓN

A QUIEN INTERESE

CLINICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.S identificada con NIT. 900.088.852-1 certifica que la empresa **DISCOLMETS S.A.S** identificada con NIT. 828.002.423-5, es un cliente de venta directa y está autorizado para comercializar y distribuir a nivel nacional nuestros productos de marca **CyhLab®.**

La presente certificación tiene validez por un año. Se emite a solicitud del interesado a los tres (03) días del mes de septiembre de 2026.

Cordialmente,



Javier Arango Peña
Gerente Comercial
CLÍNICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.S

CERTIFICADO DE DISTRIBUCIÓN

Respetados señores,

Por medio de la presente **CLOSTER PHARMA S.A.S** con **NIT: 830.512.304-2** certifica que la sociedad **DISCOLMETS** identificada con **NIT 828.002.423-5,** se encuentra debidamente autorizada por **CLOSTER PHARMA S.A.S.** para la distribución de nuestro portafolio de dispositivos médicos y medicamentos en todo el territorio nacional.

Esta autorización se otorga conforme a las políticas comerciales vigentes de la compañía e incluye la facultad para representar a la marca en procesos de contratación y convocatorias.

La presente certificación tiene vigencia durante todo el año **2026**.

Se firma en Bogota a los doce (12) dias del mes de mayo del año 2026.

Atentamente,

Juan Pablo Orjuela
Lider Negociador e inteligência de negócios
CLOSTER PHARMA S.A.S
NIT: 830.512.304-2

Bogotá D.C. enero 19 de 2026

A QUIEN INTERESE

ASUNTO: Autorización de distribución.

Por medio de la presente COASPHARMA S.A.S. autoriza a la empresa DISCOLMETS S.A.S. con numero de Nit: 828002423 a distribuir nuestros productos en territorio nacional.

Cordialmente,

Eduardo Rico
Gerente Técnico
eduardo.rico@coaspharma.co
COASPHARMA S.A.S.

CERTIFICADO

COBO MEDICAL S.A.S BIC identificada con **NIT. 890.331.949-3** es distribuidor autorizado de la marca **J&J, SOLVENTUM (3M)** y **BRISTOL**; en consecuencia, teniendo en cuenta nuestras atribuciones contractuales, se ofrecen los productos a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS**, identificada con **NIT 828002423-5.** para que los comercialicen por su cuenta y bajo su responsabilidad.

Esta certificación se expide a solicitud del interesado y tiene una validez de 30 días a partir de la fecha de elaboración.

Se firma en Santiago de Cali, a los veintiún (21) días del mes de agosto de 2026.

Alfonso Payan Rubiano
Alfonso Payan Rubiano (24 ago.. 2026 11:30:04 CDT)

ALFONSO PAYAN RUBIANO
Representante Legal

Aprobado: Diana Olaya
Diana Olaya (21 ago.. 2026 10:58:33 CDT)

DISCOLMETS -Certificado de distribuccion

Informe de auditoría final 2026-08-24

Fecha de creación:	2026-08-21
Por:	Cobo Medical Proceso Cumplimiento (cumplimiento1@cobomedical.com)
Estado:	Firmado
ID de transacción:	CBJCHBCAABAAg8kRfRYQcSfslkJBhJgWu22M59KjonA6

Historial de “DISCOLMETS -Certificado de distribuccion”

Cobo Medical Proceso Cumplimiento (cumplimiento1@cobomedical.com) ha creado el documento.
2026-08-21 - 15:24:39 GMT- Dirección IP: 186.87.109.228.

El documento se ha enviado por correo electrónico a Diana Olaya (diana.olaya@cobomedical.com) para su firma.
2026-08-21 - 15:24:44 GMT

Diana Olaya (diana.olaya@cobomedical.com) ha visualizado el correo electrónico.
2026-08-21 - 15:58:12 GMT- Dirección IP: 181.237.172.191.

Diana Olaya (diana.olaya@cobomedical.com) ha firmado electrónicamente el documento.
Fecha de firma: 2026-08-21 - 15:58:33 GMT. Origen de hora: servidor.- Dirección IP: 181.237.172.191. - Aspecto de la firma seleccionada: MÓVIL_TIPO

El documento se ha enviado por correo electrónico a Alfonso Payan Rubiano (apayan@cobomedical.com) para su firma.
2026-08-21 - 15:58:34 GMT

Alfonso Payan Rubiano (apayan@cobomedical.com) ha visualizado el correo electrónico.
2026-08-24 - 16:29:45 GMT- Dirección IP: 186.87.109.228.

Alfonso Payan Rubiano (apayan@cobomedical.com) ha firmado electrónicamente el documento.
Fecha de firma: 2026-08-24 - 16:30:04 GMT. Origen de hora: servidor.- Dirección IP: 186.87.109.228. - Aspecto de la firma seleccionada: TIPO

Documento completado.
2026-08-24 - 16:30:04 GMT

CERTIFICADO

COBO MEDICAL S.A.S BIC identificada con **NIT. 890.331.949-3** es distribuidor autorizado de la marca **J&J, SOLVENTUM (3M)** y **BRISTOL**; en consecuencia, teniendo en cuenta nuestras atribuciones contractuales, se ofrecen los productos a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS**, identificada con **NIT 828002423-5.** para que los comercialicen por su cuenta y bajo su responsabilidad.

Esta certificación se expide a solicitud del interesado y tiene una validez de 30 días a partir de la fecha de elaboración.

Se firma en Santiago de Cali, a los veintiún (21) días del mes de agosto de 2026.

Alfonso Payan Rubiano
Alfonso Payan Rubiano (24 ago.. 2026 11:30:04 CDT)

ALFONSO PAYAN RUBIANO
Representante Legal

Aprobado: Diana Olaya
Diana Olaya (21 ago.. 2026 10:58:33 CDT)

DISCOLMETS -Certificado de distribuccion

Informe de auditoría final 2026-08-24

Fecha de creación:	2026-08-21
Por:	Cobo Medical Proceso Cumplimiento (cumplimiento1@cobomedical.com)
Estado:	Firmado
ID de transacción:	CBJCHBCAABAAg8kRfRYQcSfslkJBhJgWu22M59KjonA6

Historial de “DISCOLMETS -Certificado de distribuccion”

Cobo Medical Proceso Cumplimiento (cumplimiento1@cobomedical.com) ha creado el documento.
2026-08-21 - 15:24:39 GMT- Dirección IP: 186.87.109.228.

El documento se ha enviado por correo electrónico a Diana Olaya (diana.olaya@cobomedical.com) para su firma.
2026-08-21 - 15:24:44 GMT

Diana Olaya (diana.olaya@cobomedical.com) ha visualizado el correo electrónico.
2026-08-21 - 15:58:12 GMT- Dirección IP: 181.237.172.191.

Diana Olaya (diana.olaya@cobomedical.com) ha firmado electrónicamente el documento.
Fecha de firma: 2026-08-21 - 15:58:33 GMT. Origen de hora: servidor.- Dirección IP: 181.237.172.191. - Aspecto de la firma seleccionada: MÓVIL_TIPO

El documento se ha enviado por correo electrónico a Alfonso Payan Rubiano (apayan@cobomedical.com) para su firma.
2026-08-21 - 15:58:34 GMT

Alfonso Payan Rubiano (apayan@cobomedical.com) ha visualizado el correo electrónico.
2026-08-24 - 16:29:45 GMT- Dirección IP: 186.87.109.228.

Alfonso Payan Rubiano (apayan@cobomedical.com) ha firmado electrónicamente el documento.
Fecha de firma: 2026-08-24 - 16:30:04 GMT. Origen de hora: servidor.- Dirección IP: 186.87.109.228. - Aspecto de la firma seleccionada: TIPO

Documento completado.
2026-08-24 - 16:30:04 GMT

Docusign Envelope ID: 44940BBB-485E-833F-8024-07A8E4F3A0F0

Dr.Reddy's Laboratories SAS
Cra 7 No. 155c – 20 Oficina 2805
Edificio North Point – Torre E
Teléfono: (57 1) 7499078

CERTIFICACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

Nos complace certificar que **DISCOLMETS S.A.S**, identificado con **NIT: 828002423-5** es distribuidor autorizado y se encuentra facultado para vender de manera autónoma nuestro portafolio de productos.

Los datos consignados en la presente certificación son meramente informativos y no constituyen obligatoriedad, responsabilidad o compromiso por parte de **DR REDDY´S LABORATORIES SAS,** están sujetos a cambio sin previo aviso en cualquier momento, según sean las circunstancias presentadas ya sea de orden comercial y/o económico tanto de nuestro cliente como de **DR REDDY´S LABORATORIES SAS**.

La presente certificación tiene validez de un (1) año a partir de la fecha de expedición.

Se emite a cinco (5) días del mes de mayo de 2026.

Cordialmente,

Signed by:
E2EF5D446693441...

RAQUEL PEÑALOZA
Gerente Nacional de Ventas
Dr. Reddy´s Laboratories S.A.S

Transversal 18 No.96-41, Piso 6
PBX: (1) 6024200
Bogotá, D.C., Colombia

Eli Lilly Interamerica Inc.
Nit. 890.301.291-8

CERTIFICACIÓN

AUTORIZACIÓN DISTRIBUCIÓN

A QUIEN INTERESE

ELI LILLY INTERAMERICA INC. identificada con **NIT 890.301.291-8** certifica que **DISCOLMETS S.A.S** con **NIT 828.002.423-5** se encuentra en la facultad para distribuir y comercializar todas nuestras líneas de medicamentos.

Esta certificación se expide a solicitud de los interesados a los 21 días del mes de agosto de 2026 en Bogotá D.C.

Cordialmente,

Edgar Ivan Morales (Aug 21, 2026 09:10:30 CDT)

Edgar Ivan Morales
Commercial Manager
Eli Lilly Interamerica Inc.

CERTIFICACIÓN COMERCIAL Y AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

EUROFARMA COLOMBIA SAS, con Nit. No. **900.441.048-1**. Certifica que, desde mayo de 2015, **DISCOLMETS S.A.S** con Nit. No. **828.002.423-5** ubicados en la ciudad de Neiva; es nuestro aliado comercial y están autorizados para distribuir y comercializar nuestro portafolio de productos farmacéuticos del canal institucional.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado, el 26 de Agosto 2026, y cuenta con una vigencia no mayor a treinta (30) días

Cualquier información adicional por favor comunicarse directamente con Eurofarma Colombia SAS.

Cordialmente,

MARTHA CLAUDIA FORERO PINZON

Gerente Comercial Clúster

FAES FARMA
Pasión por la salud

Bogotá D.C. abril 21 del año 2026

Señores
DISCOLMETS SAS
Atn: Departamento de compras y suministros
Calle 12 No. 12 – 32
Neiva (Huila).

CERTIFICACIÓN Y AUTORIZACION

FAES FARMA COLOMBIA SAS con Nit No. 800.232.359 – 6 ubicada en la Carrera 7 # 155C – 20, Edificio North Point, Torre E, Piso 36 de la ciudad de Bogotá Certifica:

1. Que mantiene relaciones comerciales con **DISCOLMETS SAS**, con NIT. 828.002.423 - 5, ubicada en la carrera Calle 12 No. 12 – 32, en la ciudad de Neiva (Huila).

2. Que DISCOLMETS SAS es distribuidor directo de nuestro portafolio de productos y están autorizados para comercializar el mismo, en el canal institucional (EPS, IPS, ARS, ESE, y/o demás instituciones del sistema) y privadas a nivel nacional.

3. FAES FARMA COLOMBIA SAS Autoriza a DISCOLMETS SAS para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación en entidades Públicas y Privadas del país.

Vigencia, diciembre 2026.

Cordialmente,

EDGAR SANTAMARIA ARIZA
Gerente Unidad de Negocio Prescripción e Institucional

FAES FARMA
Pasión por la salud

Bogotá D.C. abril 21 del año 2026

Señores
DISCOLMETS SAS
Atn: Departamento de compras y suministros
Calle 12 No. 12 – 32
Neiva (Huila).

CERTIFICACIÓN Y AUTORIZACION

FAES FARMA COLOMBIA SAS con Nit No. 800.232.359 – 6 ubicada en la Carrera 7 # 155C – 20, Edificio North Point, Torre E, Piso 36 de la ciudad de Bogotá Certifica:

1. Que mantiene relaciones comerciales con **DISCOLMETS SAS**, con NIT. 828.002.423 - 5, ubicada en la carrera Calle 12 No. 12 – 32, en la ciudad de Neiva (Huila).

2. Que DISCOLMETS SAS es distribuidor directo de nuestro portafolio de productos y están autorizados para comercializar el mismo, en el canal institucional (EPS, IPS, ARS, ESE, y/o demás instituciones del sistema) y privadas a nivel nacional.

3. FAES FARMA COLOMBIA SAS Autoriza a DISCOLMETS SAS para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación en entidades Públicas y Privadas del país.

Vigencia, diciembre 2026.

Cordialmente,

EDGAR SANTAMARIA ARIZA
Gerente Unidad de Negocio Prescripción e Institucional

Bogotá D.C., 03 febrero 2026

FARMA DE COLOMBIA S.A.S
NIT.860.009.397-1

INFORMA
A
QUIEN INTERESE

Asunto: Autorización para la Comercialización y Distribución de Medicamentos a nivel Institucional para el año 2026.

Por medio de la presente se autoriza a:

Cliente	**DISCOLMETS S.A.S**
Nit / cc	**828.002.423-5**
Autorización	Comercializar y Distribuir todo el portafolio de Farma de Colombia S.A.S en el canal institucional.
Vigencia	Año 2026

Sin otro particular.

Cordialmente,

Robert Chamorro
Firmado digitalmente por Robert Chamorro
Fecha: 2026.02.03 14:16:31 -05'00'

Robert Chamorro
Gerente Nacional de Ventas
Farma de Colombia S.A.S.

FARMA DE COLOMBIA S.A.S
NIT 860.009.397-1

Cra.14 Nº 94-65
Piso 5°
PBX: (57-1) 644 7600 FAX: (57-1) 644 7617
Bogotá, Colombia

FARMACOL CHINOIN S.A.S.

NIT: 901.147.329 - 8.

Certifica que, **DISCOLMETS S.A.S**, identificado con numero de Nit: 828.002.423- 5 es cliente nuestro, desarrollándose dentro de la mayor cordialidad e identificándose por su seriedad, responsabilidad y cumplimiento en las negociaciones adquiridas, además se encuentra autorizado para comercializar y distribuir los productos de nuestro portafolio en el **CANAL INSTITUCIONAL.**

Esta certificación se expide a los 15 días del mes de Abril de 2026.

Atentamente,



JUAN MANUEL ROJAS
GERENTE DE VENTAS.
FARMACOL CHINOIN S.A.S.



FARMASER S.A.S.
LABORATORIO FARMACEUTICO

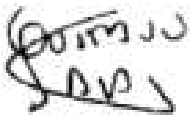
A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente certificamos que la empresa **DISCOLMETS S.A.S.** Identificada con el **Nit. 828.002.423-5**, radicada en Bogotá, está autorizada para comercializar y distribuir nuestros productos únicamente en la participación de los procesos de Licitación.

No autorizamos hacer publicidad de ningún tipo (Televisión, prensa, radio y literaturas) de nuestros productos.

Para constancia se firma en la ciudad de Santiago de Cali, a los veintinueve (29) días del mes de Mayo del 2026.

Atentamente,



GUSTAVO RAFAEL SALAS ALVAREZ.
Gerente General

Bogotá D.C., 22 de mayo de 2026

Señores
DISCOLMETS
Ciudad

Reciba un cordial saludo

nos permitimos informar que se autoriza plenamente al **DISCOLMETS ,** como gestor farmacéutico de **HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.,** para que recepcione, administre, distribuya y dispense medicamentos a sus asociados.

Atentamente,



HENAN PEREZ GIL
Gerente Administrativo de Ventas

CERTIFICACIÓN DISTRIBUCION

HOLLAND GROUP SAS identificado con **Nit. 900.609.301-** representado legalmente por el señor **EDWIN ALEXANDER PEREA PEÑA,** identificado con cedula de ciudadanía No. 94.531.201. se permite certificar que actualmente suministra productos, importados, comercializados y distribuidos por (HOLLAND GROUP SAS) a **DISCOLMETS SAS** identificado con **Nit. 828002423-5**, para su posterior comercialización y venta, por lo tanto, **DISCOLMETS SAS** se encuentra autorizado para ofertar, y cotizar todos los productos del portafolio de HOLLAND GROUP SAS, conforme a la disponibilidad durante el año 2026.

La presente certificación se expide en Santiago de Cali, abril 27 de 2026

Atentamente

EDWIN ALEXANDER PEREA PEÑA
C.C 94.531.201
REPRESENTANTE LEGAL
HOLLAND GROUP SAS
NIT. 900.609.301-2

EL REPRESENTANTE LEGAL DE DISCOLMETS S.A.S.

CERTIFICA:

Que el INSTITUTO NACIONAL DE SALUD no emite CERTIFICACION DE DISTRIBUIDOR AUTORIZADO a terceros y/o clientes, para efectos de autorización en la comercialización de los productos SUEROS ANTIOFIDICOS ANTICORALES Y POLIVALENTES.

No obstante, DISCOLMETS S.A.S. informa que si realiza compras al Instituto de los siguientes productos:

SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE	10mL	SOLUCION INYECTABLE	SUERO ANTIOFIDICO POLIVALENTE	2019M-0013RD-R1	AMPOLLA
SUERO ANTIOFIDICO ANTICORAL	10mL	POLVO ESTERIL PARA INYECCION	SUERO ANTIOFIDICO ANTICORAL	AUT-4754	AMPOLLA

Dada en Bogotá D.C., a diecinueve (19) días del mes de enero de 2026.

Firma:

ADDY FERNANDO CORTES CUBILLOS
CC. No.7.727.146 de NEIVA (H)
REPRESENTANTE LEGAL
DISCOLMETS S.A.S.
NIT. 828.002.423-5

KEDRION
BIOPHARMA

Bogotá, D.C., 24 de enero de 2026

Señores
DISCOLMETS S.A.S
Gerencia General
Neiva

Respetados señores:

Kedrion Colombia SAS, certificar que **DISCOLMETS S.A.S, N.I.T. No. 828.002.423,** es uno de nuestros clientes desde 2020 y puede comercializar y distribuir nuestros productos, de manera autómona

Esta certificación la expedimos a solicitud **DISCOLMETS S.A.S,** a los 24 días del mes de enero de 2026

Cordial Saludo,



CARLOS MANUEL GONZALEZ PARRA
Gerente General

La Santé | Pharmetique

LABORATORIO LA SANTÉ S.A

CERTIFICA QUE

DISCOLMETS S.A.S., con Nit: **828.002.423-5**, quien en nuestro actual cliente y adquiere regularmente nuestro portafolio de productos de la división Genéricos institucional, para su posterior comercialización y distribución en el mercado farmacéutico colombiano.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado. En la cuidad de Bogotá, a los (14) días del mes de Enero del año 2026.

Atentamente,

DARIO ALEJANDRO RAMIREZ OLAYA
Gerente Unidad de Negocio Cuidado Especializado E Institucional
LABORATORIOS PHARMETIQUE - LA SANTÉ

Laboratorio Internacional de Colombia S.A.S
NIT: 800.174.633-0
Sede Principal Avenida Calle 19 No. 34-76 - Carrera 32A No. 10-99
PBX: 351 1492 Bodega Ext. 1113
www.labinco.com.co - E-mail: labinco@labinco.com.co
Línea de Servicio al Cliente: 01 800 0910 520
Bogotá, D.C.- Colombia

LABINCO

CERTIFICACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

En mi condición de Gerente de la Unidad de Venta de Medicamentos del canal Institucional de Laboratorio Internacional de Colombia S.A.S. – LABINCO S.A.S, identificada con Nit 800.174.633-0, certifico que **DISCOLMETS S.A.S.** con Nit **828.002.423-5,** es cliente de la compañía y está autorizado para distribuir y comercializar nuestros medicamentos destinados a cubrir las necesidades del canal Institucional en el territorio Nacional.

Se expide en Bogotá a los catorce (14) días del mes de abril de 2026.

Cordialmente,

RODRIGO ANTONIO PEREZ CRUZ
GERENTE NACIONAL DE VENTAS
CANAL INSTITUCIONAL
LABINCO S.A.S

LABINCO

CERTIFICACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

En mi condición de Gerente de la Unidad de Venta de Medicamentos del canal Institucional de Laboratorios Bussié S.A., identificada con Nit 860.074.358-9, certifico que **DISCOLMETS S.A.S** con **Nit 828.002.423-5** es cliente de la compañía y está autorizado para distribuir y comercializar nuestros medicamentos destinados a cubrir las necesidades del canal Institucional en el territorio Nacional.

Se expide en Bogotá a los cuatro (4) días del mes de mayo de 2026.

Cordialmente,



RODRIGO ANTONIO PÉREZ CRUZ
GERENTE NACIONAL DE VENTAS
CANAL INSTITUCIONAL
LABORATORIOS BUSSIE S.A.

LABORATORIOS SIEGFRIED

CERTIFICACION

AUTORIZACION DE DISTRIBUCIÓN

LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S., identificada con NIT. 900.226.948-2, autoriza a **DISCOLMETS S.A.S.,** con NIT. 828.002.423-5 para distribuir y comercializar de forma no exclusiva nuestro portafolio marcado "uso institucional", únicamente en el canal **INSTITUCIONAL** en el territorio **COLOMBIANO**.

Para constancia de lo anterior se firma en Bogotá D.C., el día 24 de abril de 2026.

Cordialmente,



_____

VIVIANA ANDREA OVALLE
Gerente Legal y Compliance - Apoderada
Laboratorios Siegfried S.A.S.

LABQUIFAR LTDA.

Bogotá D.C 25 de marzo de 2026

AUTORIZACION DE DISTRIBUCION

Por medio del presente comunicado, **LABQUIFAR LTDA.** Certifica que Certifica que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS - DISCOLMETS S.A.S.** identificada con Nit. 828.002.423-5 cuyo domicilio principal está ubicado en la Ciudad de Neiva (Huila), el cual se encuentra vinculado comercialmente con nuestra compañía desde febrero 02 de 2004, y se encuentra autorizado para distribuir todos nuestros productos de la Línea Institucional a nivel nacional.

Para confirmar esta información, se pueden comunicar a la línea telefónica No. 601 268 6887 en la ciudad de Bogotá.

Esta autorización tiene vigencia hasta el 31 diciembre de 2026.

Cordialmente,

JOSE RICARDO DIAZ BERNAL
Contractor Nacional de Ventas Institucionales.

6015-202604013

Sabaneta 14 de abril de 2026

LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
IDENTIFICADO CON NIT 890902165-7

CERTIFICA:

Nos permitimos ratificar que la compañía **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS – DISCOLMETS SAS** Identificada con NIT 828002423-5, está autorizada para comercializar todos los productos de LABORATORIO LAPROFF S.A.S. a nivel nacional.

Cualquier información adicional con gusto será atendida.

Cordialmente,

FERNANDO DUQUE OROZCO
Director Comercial

Transcriptor: Yordan P.G

Código: CAD-F016
Versión: 02

Bogotá D.C. 12 de agosto de 2026

Señores
HOSPITAL SUSANA LOPEZ DE VALENCIA E.S.E.
Popayán

Referencia: Autorización de Distribución

Con la presente nos permitimos certificar que la firma **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS / DISCOLMETS**, con NIT. **828002423-5**, se encuentra autorizada para distribuir los productos del portafolio de LABORATORIOS LEGRAND S.A., destinados a cubrir las necesidades del Canal Institucional a nivel nacional.

Este certificado tiene validez de un año a partir de la fecha.

Cordialmente,

Cindy Carolina Prieto García
Directora Comercial y Acceso

LICOL
Laboratorios
¡SOMOS BIENESTAR!

CERTIFICACION

AUTORIZACION DE DISTRIBUCION

LABORATORIOS LICOL SAS identificada con NIT. 811.000.967-9 autoriza a DISCOLMETS S.A.S., con NIT. 828.002.423-5, ubicada en la ciudad de Neiva para distribuir y comercializar en cualquier parte del territorio de Colombia todas nuestras líneas de productos.

Así mismo autorizamos para que pueda presentar nuestros productos en cualquier proceso legal de licitación y/o venta en entidades Públicas y Privadas del País.

Para constancia de lo anterior se firma en Envigado, a los 30 días del mes de abril de 2026, con vigencia 30 enero de 2027.

Cordialmente,

RONALD JOSE CRUZ GRACA
Representante Legal

J. Rivas

Carrera 41 A N° 40 Sur 25
Barrio El Dorado, Envigado Colombia
Tel: (604) 322 50 45
E-mail: info@laboratorioslicol.com

MEDICAL KIT LTDA.
Tecnología de confianza!

AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCION

Por este medio nos permitimos certificar que la empresa:

DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS NIT 828002423-5, en las siguientes condiciones:

PLAZO DE PAGO:	CONTADO
ESTADO:	ACTIVO
COMPORTAMIENTO DE PAGO:	BUENO
TIEMPO DE RELACION COMERCIAL:	Desde 2007/01/10

El cliente se encuentra autorizado para Distribuir nuestras Líneas de Productos **Faboterapicos (Antialacran Alacramyn** y Antiofídico Polivalente Antivipmyn Tri) y Lineas de Bioseguridad Med K. y Anti-Microbiana

La presente se expide a solicitud del interesado a los veinticinco (25) días del mes de junio de 2026.

Atentamente,

MIGUEL ANGEL GUZMAN
Director de Operaciones
Teléfono 3007696917

LABORATORIOS MEDIFARMA S.A.S.

Hace constar que:

La entidad **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S - DISCOLMETS S.A.S.**, identificada con NIT 828.002.423-5, con domicilio principal en la ciudad de Neiva (Huila)**,** ha adquirido, mediante operaciones comerciales de compraventa para su posterior comercialización, medicamentos e insumos hospitalarios que son fabricados y/o importados por **LABORATORIOS MEDIFARMA S.A.S.**, así como productos de la línea **CORPAUL**, correspondiente a la **CORPORACIÓN DE FOMENTO ASISTENCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAÚL**.

En virtud de dichas adquisiciones, **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S - DISCOLMETS S.A.S.** se encuentra facultada para comercializar de manera no exclusiva dichos productos dentro del territorio nacional colombiano.

Es importante precisar que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S - DISCOLMETS S.A.S.** actúa de forma autónoma e independiente en los ámbitos jurídico, administrativo, comercial y financiero. Por lo tanto, no representa, ni actúa en nombre de **LABORATORIOS MEDIFARMA S.A.S.** ni de la **CORPORACIÓN DE FOMENTO ASISTENCIAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAÚL**, y no existe entre las partes contrato de agencia, representación comercial, distribución exclusiva, asociación empresarial (joint venture), ni ninguna otra relación jurídica que implique subordinación o representación legal alguna.

Cada una de las partes involucradas es plenamente responsable por sus propias actuaciones frente a terceros y autoridades.

Tipo de Cliente: Activo

Esta constancia se expide a los veinticinco (25) días del mes de marzo del año dos mil veintiséis (2026).

Cordialmente,

JUAN SEBASTIÁN RESTREPO
Jefe Comercial

MEDIGEN S.A.S

NIT. 805.029.670-1

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente certificamos que la empresa **DISCOLMETS S.A.S.** Identificada con el **Nit. 828.002.423-5**, radicada en Neiva, está autorizada para comercializar y distribuir nuestros productos únicamente en la participación de los procesos de Licitación.

No autorizamos hacer publicidad de ningún tipo (Televisión, prensa, radio y literaturas) de nuestros productos.

Para Constancia se firma en la ciudad de Santiago de Cali, a los dieciséis (16) días del mes de Junio de 2026.

Atentamente,

GUSTAVO ADOLFO SALAS TROYA
Gerente General

Carrera 11B # 31-42 Bod. 12 Teléfono: 390 18 26 - Fax 3906471, Cali- Valle
Email: medigensas@hotmail.com

Megalabs
Somos bienestar

Cra. 98 No. 25G-10 Bod. 13-14
Centro Empresarial El Dorado
Bogotá, Colombia
t: 601 646 1700

Megalabs Colombia S.A.S.
Nit. 800.133.807-1
www.megalabs.com.co

Bogotá D. C., 9 de abril de 2026

Señores
Distribuidora Colombiana de Medicamentos y Tecnologias en salud S.A.S.

Estimados Señores:

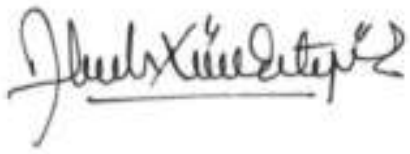
Reciban un cordial saludo en nombre de Megalabs Colombia S.A.S., con los mejores deseos de prosperidad en todas sus actividades.

Nos permitimos certificar que ustedes son clientes de Megalabs Colombia S.A.S. y están autorizados para la comercialización y distribución de los productos de nuestro portafolio en el territorio nacional.

Igualmente certificamos que todos nuestros productos están respaldados con Registros sanitarios de Invima y Certificados de Buenas Prácticas de Manufactura, los cuales anexaremos en caso de ser requeridos.

Sin más a que hacer referencia, nos suscribimos.

Atentamente,



ALEXANDRA X. ESTUPIÑAN E.
Gerente de Ventas Canal Institucional
aestupinan@megalabs.com.co

Bogotá D.C. 09 de junio de 2026

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No. 53A-45, piso 8
Bogotá D.C.
T. 5924400
msd.com

Señores:

A quien le interese.

Referencia: Certificación comercialización.

Estimados señores,

Por medio de la presente nos permitimos certificar que la empresa DISCOLMETS S.A.S, identificada con NIT 828.002.423-5, genera la compra de los medicamentos del portafolio institucional que actualmente comercializamos, los cuales describimos a continuación:

Principio activo	Nombre comercial	Presentación
Sugammadex	Bridion® 200mg/2ml 10 Vials Col	10
Caspofungina	Cancidas® 50mg Vial Col	1
Caspofungina	Cancidas® 70mg Vial Col	1
Ceftolozano-Tazobactam	Zerbaxa® 1g/0.5g 10x20ml Vial Col	10
Daptomicina	Cubicin® 500mg 10ml 1dose Vial Col	1
Ertapenem	Invanz® 1gm 1vial Col	1
Letermovir	Prevymis® 240mg 4x7tab Col	28
Posaconazol	Noxafil® 100mg 2x12tab Col	24
Imipenem 500 mg/ Cilastatina 500 mg/ Relebactam 250 mg	Recarbrio® IV 500mg 20ml 25 Vial Col	25
Doravirina	Pifeltro® 100mg 30tab Col	30
Doravirina 100 Mg-Lamivudina 300 Mg-Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 Mg	Delstrigo® 100/300/300mg 30tab Col	30
Raltegravir	Isentress® 25mg 60tab Col	60
Raltegravir	Isentress® 100mg 60tab Col	60
Raltegravir	Isentress® Gran Susp 60ct Kit Neo Ped Col	60
Raltegravir	Isentress® 400mg Pink 60tab Col (Hlm)	60
Raltegravir	Isentress® 600mg 60tab Col	60
Aprepitant	Emend® 125mg 1 & 80mg 2 Col (Gob)	3
Fosaprepitant	Ivemend® 150mg 1d Vial Col	1
Pembrolizumab	Keytruda® Sfi 100mg/4ml 10ml Vial 2x Col	2
Temozolomida	Temodal® 20mg 5cap Sachet Col	5

Temozolomida	Temodal® 100mg 5cap Sachet Col	5
Polisacáridos Purificados Capsulares de Streptococcus Pneumoniae Tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F.	Pneumovax® 23 0.5ml 1dose Vial Col	1
Vacuna antineumocócica conjugada 15-valente. 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F	Vaxneuvance® 0.5ml 1dose Syr Col	1
Vacuna de Virus Vivos Contra La Varicela	Varivax® 1dose Vial & Dil Vial Col	1
Vacuna el Virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45,52, 58)	Gardasil9® 0.5ml 1dose Syr Col	1
Vacuna el Virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45,52, 58)	Gardasil9® 0.5ml 1dose Syr Col	1
Virus Vivo Rotavirus Serotipos Recombinantes G1, G2, G3, G4 Y P1	Rotateq® 2ml 1dose Tube Col	1
Virus Vivos Atenuados de Sarampion	Proquad® 0.5ml 1dose Vial & Dil Vial Col	1
Sitagliptina	Januvia® 25mg 28tab Col	28
Sitagliptina	Januvia® 50mg 28tab Col	28
Sitagliptina	Januvia® 100mg 14tab Col	14
Sitagliptina	Januvia® 100mg 28tab Col	28
Sitagliptina-Metformina	Janumet® 50/850mg 28tab Col	28
Sitagliptina-Metformina	Janumet® 50/850mg 56tab Col	56
Sitagliptina-Metformina	Janumet® 50/1000mg 28tab Col (Man)	28
Sitagliptina-Metformina	Janumet® 50/1000mg 56tab Col (Man)	56
Sitagliptina-Metformina	Janumet® Xr 50/1000mg 28tab Col	28
Sitagliptina-Metformina	Janumet® Xr 50/1000mg 56tab Col	56
Sitagliptina-Metformina	Janumet® Xr 100/1000mg 28tab Col	28

Cordialmente,

Electronically signed by: Douglas Leal
Reason: Approved
Date: Jun 10, 2026 07:40:44 CDT

Douglas Leal.
Director comercial.

CARTA DE COMERCIALIZACIÓN DISCOLMETS

Final Audit Report 2026-06-10

Created:	2026-06-10
By:	Estefania Otalora Martinez (estefania.otalora.martinez@msd.com)
Status:	Signed
Transaction ID:	CBJCHBCAABAAKW670OxFhVhpoFfg08a3vIqR8aaMs8cH

"CARTA DE COMERCIALIZACIÓN DISCOLMETS" History

Document created by Estefania Otalora Martinez (estefania.otalora.martinez@msd.com)
2026-06-10 - 2:53:03 AM GMT- IP address: 98.98.26.139

Document emailed to Douglas Leal (douglas.leal@msd.com) for signature
2026-06-10 - 2:53:44 AM GMT

Email viewed by Douglas Leal (douglas.leal@msd.com)
2026-06-10 - 12:37:30 PM GMT- IP address: 98.98.186.155

Douglas Leal (douglas.leal@msd.com) authenticated with Adobe Acrobat Sign.
Challenge: The user opened the agreement.
2026-06-10 - 12:39:59 PM GMT

Douglas Leal (douglas.leal@msd.com) authenticated with Adobe Acrobat Sign.
Challenge: The user completed the signing ceremony.
2026-06-10 - 12:40:43 PM GMT

Document e-signed by Douglas Leal (douglas.leal@msd.com)
Signing reason: Approved
Signature Date: 2026-06-10 - 12:40:44 PM GMT - Time Source: server- IP address: 98.98.186.124 - Signature Appearance Selected: DRAW

Agreement completed.
2026-06-10 - 12:40:44 PM GMT

Adobe Acrobat Sign

NEXT PHARMA
LABORATORIOS

Certificado de Distribución

NEXT PHARMA SOURCING S.A.S. Identificado con **NIT 900.382.525-8** autoriza **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S.** Identificado con **NIT 828.002.423-5** en la ciudad de Neiva, para distribuir y comercializar en cualquier parte del territorio nacional los productos de nuestro portafolio.

Estas operaciones se originan en la compra de propiedad que realiza **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S.** de nuestros productos siendo esta actividad netamente de compraventa.

Para constancia de lo anterior se firma en Bogotá el día 28 de mayo de 2026.

Cordialmente,



EDWIN RAMIREZ URREA
COORDINADOR COMERCIAL

novamed
CALIDAD E INNOVACIÓN
NIT. 800.093.391-5

Bogotá, D.C., 13 de abril de 2026

A QUIEN INTERESE

Respetados Señores:

Por medio de la presente, **NOVAMED S.A.S.** autoriza a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S. - DISCOLMETS S.A.S., Con Nit. 828.002.423-5,** para distribuir y comercializar en cualquier parte del territorio colombiano todas nuestras líneas de productos, fabricados por las siguientes casas farmacéuticas:

- **C.I. FARMACAPSULAS S.A.S.**
- **LINCONSA S.A.**
- **PROCAPS S.A.**
- **BLISTECO S.A.**
- **AUROBINDO PHARMA LIMITED**
- **ARBOFARMA S.A.S.**
- **C.I. LABORATORIOS IMPROFARME S.A.S.**
- **KOCAK FARMA LLAC VE KIMYA SANAYI A.S.**
- **TRB CHEMEDICA – SUIZA**
- **COASPHARMA S.A.S.**
- **ALTER FARMACIA S.A.**
- **WEST-PHARMA**

Dichas casas farmacéuticas cuentan con la respectiva autorización de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) expedida por el INVIMA.

Asimismo, **NOVAMED S.A.S.** autoriza a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S. - DISCOLMETS S.A.S.,** para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación y/o venta de nuestros productos ante entidades públicas y privadas en todo el país.

Para constancia de lo anterior, se firma en Bogotá, D.C., a los catorce (14) días del mes de abril de 2026.

Cordialmente,



LUIS HENRY FEO RINCON
Gerente Comercial
E-mail. hfeo@novamed.com.co
Celular: 318 3731751
NOVAMED S.A.S.

novamed
CALIDAD E INNOVACIÓN
NIT. 800.093.391-5

B Bogotá, D.C., 23 de abril de 2026

A QUIEN INTERESE

Respetados Señores:

Por medio de la presente, **NOVAMED S.A.S.** autoriza a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S. - DISCOLMETS S.A.S., Con Nit. 828.002.423-5,** para distribuir y comercializar en cualquier parte del territorio colombiano todas nuestras líneas de productos, fabricados por las siguientes casas farmacéuticas:

- **C.I. FARMACAPSULAS S.A.S.**
- **LINCONSA S.A.**
- **PROCAPS S.A.**
- **BLISTECO S.A.**
- **AUROBINDO PHARMA LIMITED**
- **ARBOFARMA S.A.S.**
- **C.I. LABORATORIOS IMPROFARME S.A.S.**
- **KOCAK FARMA LLAC VE KIMYA SANAYI A.S.**
- **TRB CHEMEDICA – SUIZA**
- **COASPHARMA S.A.S.**
- **ALTER FARMACIA S.A.**
- **WEST-PHARMA**

Dichas casas farmacéuticas cuentan con la respectiva autorización de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) expedida por el INVIMA.

Asimismo, **NOVAMED S.A.S.** autoriza a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S. - DISCOLMETS S.A.S.,** para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación y/o venta de nuestros productos ante entidades públicas y privadas en todo el país.

Para constancia de lo anterior, se firma en Bogotá, D.C., a los catorce (14) días del mes de abril de 2026.

Cordialmente,



LUIS HENRY FEO RINCON
Gerente Comercial
E-mail. hfeo@novamed.com.co
Celular: 318 3731751
NOVAMED S.A.S.

Bogotá D.C.,09 de Abril de 2026

Señores
DISCOLMETS SAS
Ciudad

Referencia: Certificación cliente activo

Respetados Señores;

Por medio de la presente certificamos que, a la fecha, la empresa DISCOLMETS SAS; identificada con NIT No. 8280024235; es un cliente activo de NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S. y en consecuencia, puede vender de manera autonoma los productos que nos adquieran para cumplir sus compromisos.

Atentamente,

Carolina Arboleda García

CAROLINA ARBOLEDA GARCIA
COMMERCIAL & PRICING HEAD COLOMBIA
NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S.

Integramos soluciones en salud

Bogotá, 21 de agosto del 2026

A QUIEN INTERESE

ONE LATAM PHARMA S.A.S., con **NIT.901.713.605-4**, certifica que certifica que **DISCOLMETS S.A.S.,** identificada con **NIT. 828.002.423-5** se encuentra debidamente autorizada para la distribución y comercialización, a nivel nacional, de los medicamentos suministrados por nuestra empresa, incluidos los productos de marca Ryan, Farmalogica y multim AUTORIZACIÓN arca.

Adicionalmente, certificamos que los productos suministrados cumplen con la normatividad sanitaria vigente y cuentan con los registros correspondientes ante las autoridades competentes.

Cordialmente,

Mauricio Duque

Mauricio Duque
Gerente Comercial
ONE LATAM PHARMA S.A.S

GC065-2026

Bogotá, D.C.; abril 22 de 2026

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Asunto: Certificado de Distribución

Por medio de la presente certificamos que el cliente **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS DISCOLMETS SAS** identificado con NIT **828.002.423-5** está autorizado por la **ASOCIACIÓN PROFAMILIA** para la promoción, distribución y venta de nuestros productos.

No está autorizado a suscribir ofertas comerciales, contratos u otros documentos que contengan obligaciones en nombre de PROFAMILIA.

La presente certificación se expide a solicitud del interesado, con vigencia a diciembre de 2026.

Cordialmente,

JIMENA A. ABELLA GANDOLFO
Directora Nacional De Ventas

Bogotá D.C.,
4 de mayo de 2026

A QUIEN INTERESE

Por medio de la presente y quien suscribe, QUIBI S.A. identificado con el NIT. Nº 860.024.141-4 certifica que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD SAS/ DISCOLMETS S.A.S.** identificado con el NIT 828.002.423-5 es **DISTRIBUIDOR DIRECTO AUTORIZADO** de nuestra línea de productos farmacéuticos para el territorio nacional.

Cualquier información adicional que soliciten al respecto, no duden en comunicarse con nosotros a nuestra línea telefónica 742 8272 y/o al correo electrónico claudia.mendez@quibi.com.co

Cordialmente,

CLAUDIA MILENA MÉNDEZ VANEGAS
Directora Comercial

GEDEON RICHTER

Cuidando la salud de la mujer desde 1901

CARTA DE AUTORIZACION DEL LABORATORIO FABRICANTE

Bogotá, 29 de mayo del 2026

CERTIFICACION

Con la presente nos permitimos certificar que los señores **DISCOLMETS**, identificados con Nit. 828.002.423 - 5; son distribuidores de nuestro portafolio de productos y están autorizados para comercializar el mismo, en el canal institucional (EPS, IPS, ARS, ESE, y/o demás instituciones del sistema) y privadas a nivel nacional.

Se expide a solicitud de los interesados.

Cordialmente,

CC.79312741

JORGE E. CACERES C.
Director General

DocuSign Envelope ID: 0611512C-30D4-41FE-BB4D-9F48FB342D73

Bogotá D.C., 29 de enero del 2026

A QUIEN INTERESE

Asunto: Distribuidores autorizados de los productos de la división de Diabetes Care de Producto Roche S.A.

Reciban un cordial saludo de **PRODUCTOS ROCHE S.A.**, División Diabetes Care.

Por medio de la presente nos permitimos informar que a la fecha los siguientes son los distribuidores autorizados en Colombia para los productos de la Línea de Diabetes ***Accu-chek®***:

DISTRIBUIDOR	**NIT**
DISCOLMETS	828002423-5

En consecuencia, nos permitimos manifestar que la relación comercial entre Roche y cada uno de los anteriores distribuidores es y será en todo momento independiente, dichas entidades actúan por su propia cuenta, no se encuentra vigente entre Roche y las anteriores entidades ninguna sociedad de hecho, agencia, o cualquier otro tipo de asociación entre las Partes, quienes no podrán actuar, ni conducir sus negocios, en el nombre de o a cuenta de la otra.

Se proporciona esta información para la potencial participación de cualquiera de los anteriores Distribuidores en negociaciones y procesos de licitación pública y privada en los que se requiera comunicación por parte de Roche en manifestar su distribuidores autorizados en Colombia. .

Cualquier inquietud por favor comunicarse con nosotros a través de la Línea nacional de atención al cliente ***Accu-Chek*** *01* 8000 125 215 en Bogotá.

Cordial saludo.

DocuSigned by:
Claudia Lezama Sanchez

CLAUDIA LEZAMA SANCHEZ
Directora Comercial y de Acceso
Diabetes Care

DocuSigned by:
Ana Tuñon

ANA TUÑON
Head of Diabetes Care
Diabetes Care

CERTIFICADO DE COMPRA Y VENTA

Hacemos constar que, **DISCOLMETS SAS** identificado con **NIT: 828002423-5** Ubicada en la ciudad de Neiva, es cliente nuestro por consiguiente está autorizado para **COMPRA Y VENTA A NIVEL NACIONAL** de nuestros productos.

Para constancia se firma en Bogotá, D.C. el día 24 abril 2026.

La presente tiene vigencia de (6) meses a partir de su fecha de expedición.

Cordial saludo.

ROPSOHN THERAPEUTICS SAS

Martha Lucia Montoya Osorio
Coordinadora Nacional de Negocios y Servicios

A QUIEN INTERESE

Respetados señores,

Por medio de la presente nos permitimos certificar que la empresa **DISCOLMETS** con NIT **828.002.423-5,** está autorizada para distribuir y comercializar a nivel nacional los medicamentos de nuestro portafolio incluyendo los medicamentos de control especial.

Se expide a solicitud del interesado a los (16) día(s) del mes de abril de 2026.

Cordialmente,



Juan Carlos García
Director de mercadeo y ventas

SALUS PHARMA LABS SAS
Dirección: Carrera 57 No. 70C – 29 Teléfono: (57) (1) 744 9073/74
www.saluspharmalabs.com
Email: servicioalcliente@saluspharma.com.co
Bogotá - Colombia

CE-LC-076-2026

CERTIFICACIÓN

AUTORIZACIÓN DISTRIBUCIÓN

SICMAFARMA S.A.S. – una Empresa Biosano, identificada con NIT. 900.332.426-3, certifica que la empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S BIC.,** identificada con NIT No. 828.002.423-5 con domicilio principal en la ciudad de Neiva, para distribuir y comercializar en cualquier parte del territorio de Colombia todas nuestras líneas de productos.

La presente certificación se firma en Cota, a los dieciséis (16) días del mes de junio de 2026.

Cordialmente,

EDGAR BELTRÁN ESTUPIÑÁN
GERENTE COMERCIAL
SICMAFARMA S.A.S.

QUEREMOS QUE TODOS
VEAN UN MUNDO MEJOR

CERTIFICADO DE DISTRIBUIDOR CASA FARMACEUTICA

A QUIEN CORRESPONDA

Por medio de la presente, certificamos que **SEDE ADMINISTRATIVA DISCOLMETS,** identificada con el NIT 828.002.423-5, es nuestro cliente y hemos mantenido una relación comercial durante varios años. En consecuencia, **SEDE ADMINISTRATIVA DISCOLMETS** ostenta la calidad de distribuidor en el territorio colombiano, de nuestro portafolio institucional para la dispensación de productos oftálmicos, los cuales están marcados con la leyenda: "**Uso Institucional. Prohibida su venta."**

La presente certificación se expide en Bogotá, a los 13 días del mes de mayo de 2026, a solicitud del interesado.

Atentamente,

HECTOR JOSÉ ROBLES CASTRO
Representante Legal
Laboratorios Sophia de Colombia LTDA

Señores
Ciudad

CERTIFICACION

En mi condición de Gerente de Cuenta Institucional de la Sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, identificada con NIT 890.300.466-5, certifico que **DISCOLMETS S.A.S.** con NIT **8280024235** y código **7787** es cliente de la compañía desde 19-01-2010 y adquiere nuestros productos (Medicamentos, Dispositivos Médicos y/o Absorbentes). Además, está debidamente autorizado para comercializarlos a través de licitaciones y/o cotizaciones, con el fin de suministrar a diversas entidades.

Los productos adquiridos se encuentran marcados con la leyenda "USO INSTITUCIONAL".

La presente se expide a solicitud del interesado el 12 de mayo de 2026, con vigencia hasta el 31 de diciembre de 2026.

Atentamente,



Luis Fernando Duarte
Gerente de Cuenta
TECNOQUIMICAS S.A.
NIT. 890.300.466-5

VPC-JC-0011/26

CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

Bogotá D.C, 04 de mayo de 2026

VESALIUS PHARMA S.A.S
NIT.830.062.860-4

Por medio de la presente nos permitimos CERTIFICAR que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS** con **NIT 828002423-5,** es cliente de nuestra empresa desde 28/06/2013 por lo tanto está autorizado para comercializar y distribuir los productos de nuestro portafolio.

El presente documento tiene vigencia de un año que regirá a partir de la fecha. Para cualquier confirmación por favor comuníquese con los números que aparecen al pie de la firma.

Sin otro particular.

Rosa Elena Silva P

ROSA ELENA SILVA POLANCO
Representante legal
VESALIUS PHARMA
NIT.: 830.062.860-4

Cra. 21 A No. 170-33
Tel: (57) 1 6699858
PBX:(57) 1 7422268
Cel: 318 717 0158
www.vesaliuspharma.com
Bogotá D. C., Colombia.

CERTIFICACIÓN

AUTORIZACIÓN COMERCIALIZACIÓN

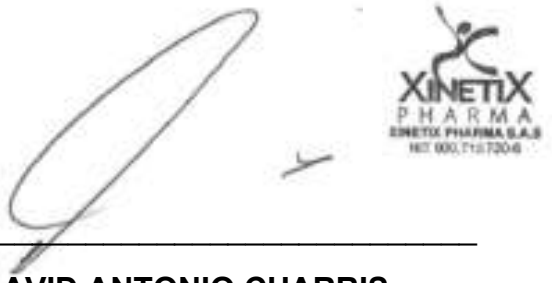
Y DISTRIBUCIÓN

XINETIX PHARMA S.A.S identificada con **NIT: 900.710.720-6** autoriza a **DISCOLMETS S.A.S** identificado con el número de nit 828.002.423-5, para distribuir y comercializar en cualquier parte de Colombia todas nuestras líneas de productos.

Así mismo autorizamos para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación y/o venta de nuestros productos en Entidades Públicas y Privadas del país.

Por constancia de lo anterior se firma en Bogotá a los 21 días del mes de agosto de 2026.

Cordial saludo,



_____

DAVID ANTONIO CHARRIS

VP COMERCIAL

Bogotá, 12 de mayo 2026

CARTA DE COMERCIALIZACIÓN CASA FARMACEUTICA

A quien pueda interesar

Por medio de la presente nos permitimos certificar que la empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS.** identificada con el NIT **828.002.423 - 5** está autorizada para distribuir y comercializar a nivel nacional los medicamentos de nuestro **Portafolio Institucional.**

Manifestamos que contamos con la capacidad de producción de los medicamentos, en las cantidades promedio mes que estima serán consumidas por el cliente.

Declaramos que nuestros productos no incurren en violaciones de la propiedad intelectual (derecho de patentes) y cumplen con toda la normatividad vigente establecida por el Gobierno Nacional.

NOMBRE CASA FARMACEUTICA: **ZAMBON COLOMBIA S.A.**

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL: **EDWARD ALAN FRANKY PARDO**
C.C.: **79.368.330 de Bogotá**



FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL
DIRECCION: **Cra 9 A # 99 – 02 Oficina 407 Edificio Citibank, Bogotá**
TELEFONO: **3905010**

Abbott Laboratories de Colombia S.A.S.
Sociedad del grupo empresarial Abbott
Calle 100 # 9A – 45 Piso 14 Torre 2
Bogotá, Colombia
NIT 860.002.134-8
T: +57 (601) 6285600

CERTIFICAMOS

Abbott Laboratories de Colombia S.A.S certifica que la compañía **DISCOLMETS SAS.** Identificado con NIT. **828.002.423-5** es nuestro cliente desde el 17 de marzo de 2017, a quien suministramos nuestros productos farmacéuticos y alimenticios para el consumo humano; sin que se constituya, bajo ninguna medida una relación de distribución, agencia mercantil. Tampoco se predica relación de exclusividad.
Nuestros productos son elaborados bajo registros sanitarios aprobados por el Invima. Somos una compañía que se encuentra certificada en las buenas prácticas de manufactura.
Queda establecido que esta certificación no nos compromete en cuanto a suministro de documentos diferentes a los protocolos de calidad de dichos productos, no nos obligamos a suministrar precios, ni a fechas de entrega que nuestro cliente **DISCOLMETS S.A.S**, pacte con terceros ya sea por medio de cotización o licitación.

Los datos anteriormente suministrados consignados en la presente certificación son meramente informativos y no constituyen obligatoriedad, responsabilidad o compromiso por parte de **ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S** con terceros, y están sujetos a cambios en cualquier momento y sin previo aviso, según las circunstancias presentadas por el cliente ya sean de orden comercial, legal y/o económico tanto de nuestro como de **ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S**

La presente se expide a solicitud del interesado a los 21 días del mes de agosto de 2026 y tiene una vigencia de 120 días a partir de la fecha de emisión.

Cordialmente,

Gerardo Prieto

Gerardo Prieto
Gerente de Acceso y Comercial
Abbott Nutrition International
Abbott Laboratories de Colombia S.A.S.

ABBOTT

Abbott Laboratories de Colombia S.A.S.
Sociedad del grupo empresarial Abbott
Calle 100 # 9A – 45 Piso 14 Torre 2
Bogotá, Colombia
NIT 860.002.134-8
T: +57 (601) 6285600

CERTIFICAMOS

Abbott Laboratories de Colombia S.A.S certifica que la compañía **DISCOLMETS SAS.** Identificado con NIT. **828.002.423-5** es nuestro cliente desde el 17 de marzo de 2017, a quien suministramos nuestros productos farmacéuticos y alimenticios para el consumo humano; sin que se constituya, bajo ninguna medida una relación de distribución, agencia mercantil. Tampoco se predica relación de exclusividad.
Nuestros productos son elaborados bajo registros sanitarios aprobados por el Invima. Somos una compañía que se encuentra certificada en las buenas prácticas de manufactura.
Queda establecido que esta certificación no nos compromete en cuanto a suministro de documentos diferentes a los protocolos de calidad de dichos productos, no nos obligamos a suministrar precios, ni a fechas de entrega que nuestro cliente **DISCOLMETS S.A.S**, pacte con terceros ya sea por medio de cotización o licitación.

Los datos anteriormente suministrados consignados en la presente certificación son meramente informativos y no constituyen obligatoriedad, responsabilidad o compromiso por parte de **ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S** con terceros, y están sujetos a cambios en cualquier momento y sin previo aviso, según las circunstancias presentadas por el cliente ya sean de orden comercial, legal y/o económico tanto de nuestro como de **ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S**

La presente se expide a solicitud del interesado a los 21 días del mes de agosto de 2026 y tiene una vigencia de 120 días a partir de la fecha de emisión.

Cordialmente,

Gerardo Prieto

Gerardo Prieto
Gerente de Acceso y Comercial
Abbott Nutrition International
Abbott Laboratories de Colombia S.A.S.

ABBOTT

Laboratorios Alcon de Colombia S.A.
Calle 93 B No. 16 – 31 P 6, Bogotá - Colombia
Teléfono: +57 601 224900
Línea Nacional 01-8000-522600
www.alcon.com

CERTIFICACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS ALCON DE COLOMBIA S.A., identificada con NIT 860.019.041-6, se permite certificar que actualmente suministra productos fabricados, importados, comercializados y distribuidos por **DISCOLMETS S.A.S**, identificado con NIT 828002423-5 (en adelante, "El Cliente"), para su posterior comercialización y venta.

En consecuencia, **El Cliente se encuentra autorizado para ofertar, cotizar, comercializar y distribuir de manera abierta los productos de LABORATORIOS ALCON DE COLOMBIA S.A.**, conforme a la disponibilidad existente al momento de ser requeridos y sujeto al previo cumplimiento de las condiciones comerciales pactadas entre las partes.

Así mismo, **LABORATORIOS ALCON DE COLOMBIA S.A. autoriza a DISCOLMETS S.A.S**, para participar en **negociaciones, procesos de licitación pública y/o privada**, presentando y ofertando el portafolio de productos suministrado por esta compañía. Esta autorización tiene una **vigencia desde enero de 2026 hasta el 31 de diciembre del 2026**

Adicionalmente, certificamos que los productos se encuentran disponibles y con existencias en nuestra compañía. La entrega de los mismos se realizará en un tiempo máximo de **setenta y dos (72) horas** a partir del requerimiento, considerando los tiempos asociados a la producción e importación.

En constancia de lo anterior, se expide la presente certificación a los diez (10) días del mes de marzo del año 2026, para los fines que el interesado considere pertinentes.

Cordialmente,

Signed by:
Esteban Ehul
0272C11830CD4EC...

Esteban Ehul Ayerza
Representante Legal Suplente - Franchise Head Visión Care Colombia
Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

AstraZeneca Colombia S.A.S.
Edificio Naos, Avenida Carrera 9 No. 101-67, Oficina 601
Bogotá D.C. Colombia
PBX: (57-1) 325 7200
www.astrazeneca.com

Version: 1.0.
Fecha de implementación: 15/09/2025

CS-1417

Señores
DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S.
Neiva

CERTIFICAMOS QUE:

La sociedad **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S.** identificado con el NIT 828002423-5 con domicilio principal en la ciudad de Neiva, es cliente de **ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S** desde el año 2006 para la compra de nuestro portafolio de productos.

La presente certificación, se expide a los 27 días del mes de agosto del 2026 en la ciudad de Bogotá D.C. Cualquier información adicional favor comunicarse con el departamento comercial al teléfono 325 72 00.

Cordialmente,



_____
Camilo Navas.
Gerente de Servicio al Cliente.
ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S.

Funza, 24 de agosto de 2026

Señores

DISCOLMETS S.A.S

Bogotá - Cundinamarca

Asunto: **Autorización de Distribución**

Por medio de la presente, BIO ESTERIL S.A.S. autoriza a la empresa DISCOLMETS S.A.S, identificada con **NIT 828.002.423-5**, a distribuir en el territorio colombiano los productos pertenecientes a nuestro portafolio, los cuales cuentan con los respectivos registros y certificados sanitarios vigentes expedidos por el **INVIMA.**

Es importante aclarar que la presente autorización de distribución no se concede con carácter de exclusividad.

Para **BIO ESTERIL S.A.S.,** es de gran importancia que nuestros clientes y aliados comerciales cuenten con toda la información necesaria para el adecuado desarrollo de su gestión comercial, así como con productos que cumplan con los más altos estándares de calidad.
La presente autorización se expide para los fines pertinentes.

Sin otro particular,

Cordialmente,

LIGIA AMPARO SUAREZ CARRILLO
Coordinadora Comercial

Biomedical
Pharma SAS.

Bogotá, 03 de Septiembre del 2026

Señores

Por medio de la presente se certifica que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD - DISCOLMETS S.A.S. BIC** con **Nit 828.002.423-5** está autorizada para comercializar en el territorio colombiano los siguientes productos:

- NITROGLICERINA 50MG/10ML (AUT.INV.2021000344)
- PROTAMINA 5000 UI / 5ML (INVIMA 2015M-0016494)

Importados por nuestra compañía en su condición de Vitales No Disponibles, autorizados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos INVIMA y para el producto PROTAMINA como titulares del registro sanitario expedido por el mismo ente regulatorio.

Se expide esta certificación a solicitud con una vigencia hasta el 31 de Diciembre del 2026.

Cordialmente,



Martha Adriana Moreno Mora
Representante legal
BIOMEDICAL PHARMA SAS

Calle 74 No. 57 B-38 PISO 4
Teléfonos: (601) 4423641
Celular: (+57)310 8153500
info@biomedicalpharmaltda.com
www.biomedicalpharmasas.com

Docusign Envelope ID: 4C8ACDF5-2202-47EE-AAF4-C562C97DA5B4

Bogotá, D. C., 9 de marzo de 2026

Señores:
DISCOLMETS S.A.S
Ciudad

En atención a la solicitud efectuada por ustedes respecto a la *"Certificado de distribuidor emitido por el fabricante."*, nos permitimos informarles que el resultado de las negociaciones comerciales que se tienen con los diferentes fabricantes de los productos que comercializamos en el territorio colombiano, Laboratorios Biopas S.A. figura como importador en la totalidad de los productos ofertados a su compañía, con lo cual estamos plenamente autorizados para realizar su distribución y comercialización.

Se expide a solicitud del interesado a los nueve (9) días del mes de marzo de 2026 y tiene vigencia hasta diciembre 31 de 2026.

Sin otro particular, quedamos a su disposición en caso de requerir información adicional.

Cordial saludo,

Signed by:
Patricia Herrera
CE3D5B499BE3427...

Patricia Isabel Herrera
Representante Legal
C.C. 51.956.331

Bogotá, D.C., 08 de enero de 2026 CDBF006-26

CERTIFICACIÓN

Con la presente nos permitimos certificar que **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S.,** identificada con **NIT. 828002423-5**, con el cual tenemos relaciones comerciales desde marzo del año 2017 y están autorizados para comercializar y distribuir nuestros Medicamentos en el territorio colombiano, a través de los canales Institucional (EPS, IPS, ARS, ESE y demás Instituciones del Sistema de Seguridad Social) y privado a nivel nacional los cuales son fabricados de manera exclusiva para **BLAU FARMACÉUTICA COLOMBIA S.A.S**., por nuestros proveedores internacionales, bajo las más estrictas normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Esta certificación tiene validez de un (1) año a partir de la fecha, y se genera por requerimiento, de **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD S.A.S.**

Dado en Bogotá a los ocho (08) días del mes de enero del año Dos mil veintiseis (2026).

Cualquier información adicional con gusto será confirmada en el Teléfono. 7420010-3213723985-3176589004 -Departamento Comercial.

Atentamente,

Julio César Nicolás Acevedo Orrego
Representante Legal

c.c. Archivo

CIPLA COLOMBIA S.A.S
NIT.901.279.219-2

CERTIFICAMOS QUE

Nuestro cliente **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS** con Nit. **828.002.423-5** está autorizado para realizar la distribución de nuestros productos de las líneas respiratoria, oncológica, circulatoria y VIH de **CIPLA COLOMBIA SAS** con **Nit. 901.279.219-2.**

En constancia de lo anterior se firma en la ciudad de Bogotá a los 25 días del mes de agosto del año 2026.

Cordialmente,

Francisco González
Gerente Comercial
Cipla Colombia SAS

Rionegro, 24 de agosto de 2026

CERTIFICACIÓN

AUTORIZACIÓN DISTRIBUCIÓN

Certificamos que la empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD SAS - DISCOLMETS,** con **NIT: 828.002.423 - 5** y domicilio de su sede principal en la Carrera 12 # 12 – 32 en la ciudad de Neiva, está autorizado por **LABORATORIOS DELTA S.A.S.** con, **NIT. 811.009.393 - 2**, para distribuir y comercializar directamente nuestra línea de productos (Antibióticos, Vacunas, Oncología, Antifibrinolíticos, Estimulante Eritropoyesis, Anticoagulantes, Hemoderivados, Sistema Digestivo, Sistema Nervioso, Sistema Músculo Esquelético, Sistema Cardiovascular), a través de los canales institucional (EPS, IPS, ARS, ESE y demás instituciones del sistema de seguridad social) y privado a nivel nacional.

Así mismo autorizamos para que nos represente en cualquier proceso legal de licitación y/o venta de nuestros productos en entidades Públicas y Privadas del país.

Los datos anteriormente suministrados consignados en la presente certificación son meramente informativos y no constituyen obligatoriedad, responsabilidad o compromiso por parte de **LABORATORIOS DELTA S.A.S.**, y están sujetos a cambio en cualquier momento y sin previo aviso, según las circunstancias presentadas por el cliente ya sean de orden comercial, legal y/o económico.

Cualquier información adicional con gusto la atenderemos.

Cordialmente,

JORGE HUMBERTO ALZATE MONTES
Director Nacional de Ventas

LABORATORIOS ECAR S.A.
NIT. 890.902.168-9

HACE CONSTAR

Que la empresa **DISCOLMETS**, identificada con **Nit: 828.002.423-5,** está autorizada para comercializar nuestros productos y marcas a nivel nacional. Manifestamos nuestro interés y disposición comercial para suministrar los medicamentos requeridos, sujeto a disponibilidad de inventario, a nuestra programación de producción y a la coordinación de tiempos entre las partes que permitan cumplir con sus requerimientos en el futuro.

Laboratorios ECAR S.A., previa revisión y análisis, podrá conceder la información y documentos necesarios, para que la firma **DISCOLMETS** identificada con **Nit: 828.002.423-5** bajo su propia cuenta y riesgo, comercialice nuestros productos, participe en licitaciones públicas y privadas y/o en cotizaciones.

Dac
Dac

Sgb
Sgb

Igualmente, le informamos que **Laboratorios ECAR S.A**, cuenta con Certificación en Buenas Prácticas de Manufactura.

Se expide esta certificación a solicitud de los interesados a los 27 días de mayo de 2026.

JUAN GONZALO VELEZ P (28 may.. 2026 18:04:53 CDT)

JUAN GONZALO VELEZ
Representante Legal

511 CARTA AUTORIZACION DISTRIBUCION DISCOLMETS

Informe de auditoría final 2026-05-28

Fecha de creación:	2026-05-28 (hora estándar de Colombia)
Por:	Practicantes Juridica Ecar (practicantejuridico@ecar.com.co)
Estado:	Firmado
ID de transacción:	CBJCHBCAABAAbn6L7yo8yo_ylpyH7kcNjCBVexyvcSvw

Historial de “511 CARTA AUTORIZACION DISTRIBUCION DIS COLMETS”

Practicantes Juridica Ecar (practicantejuridico@ecar.com.co) ha creado el documento.
2026-05-28 - 15:05:55 CDT

El documento se ha enviado por correo electrónico a ventas@ecar.com.co para su aprobación
2026-05-28 - 15:06:32 CDT

ventas@ecar.com.co ha visualizado el correo electrónico.
2026-05-28 - 15:13:30 CDT

El firmante ventas@ecar.com.co firmó con el nombre de Diego Cano
2026-05-28 - 15:13:53 CDT

Diego Cano (ventas@ecar.com.co) ha aprobado el documento.
Fecha de aprobación: 2026-05-28 - 15:13:55 CDT. Origen de hora: servidor. - Aspecto de la firma seleccionada: MÓVIL_TIPO

El documento se ha enviado por correo electrónico a juridicaycartera@ecar.com.co para su aprobación
2026-05-28 - 15:13:57 CDT

juridicaycartera@ecar.com.co ha visualizado el correo electrónico.
2026-05-28 - 17:11:00 CDT

El firmante juridicaycartera@ecar.com.co firmó con el nombre de Sgb
2026-05-28 - 17:11:51 CDT

Sgb (juridicaycartera@ecar.com.co) ha aprobado el documento.
Fecha de aprobación: 2026-05-28 - 17:11:53 CDT. Origen de hora: servidor. - Aspecto de la firma seleccionada: MÓVIL_TIPO

El documento se ha enviado por correo electrónico a gerencia@ecar.com.co para su firma.
2026-05-28 - 17:11:54 CDT

Powered by Adobe Acrobat Sign

gerencia@ecar.com.co ha visualizado el correo electrónico.
2026-05-28 - 18:04:18 CDT

El firmante gerencia@ecar.com.co firmó con el nombre de JUAN GONZALO VÉLEZ P
2026-05-28 - 18:04:51 CDT

JUAN GONZALO VÉLEZ P (gerencia@ecar.com.co) ha firmado electrónicamente el documento.
Fecha de firma: 2026-05-28 - 18:04:53 CDT. Origen de hora: servidor. - Aspecto de la firma seleccionada: DISEÑO_MÓVIL

Documento completado.
2026-05-28 - 18:04:53 CDT

Powered by
Adobe
Acrobat Sign

CERTIFICACIÓN

AUTORIZACIÓN DISTRIBUCIÓN

EXELTIS S.A.S., identificada con NIT **900.716.452-4**, autoriza a **DISCOLMETS SAS.,** con NIT. **828.002.423-5**, para distribuir y comercializar a nivel nacional nuestro portafolio de productos.

Para constancia de lo anterior se firma en Bogotá, el día 4 de junio de 2026.

Este certificado tiene una vigencia hasta el 31 de diciembre de 2026.

Cordialmente,

ADRIANA CLEVES GUZMAN
Signer ID: CXTXLDRLUK...

ADRIANA CLEVES GUZMAN
REPRESENTANTE LEGAL
COUNTRY MANAGER COLOMBIA
GERENTE EN ASUNTOS CONTRACTUALES
EXELTIS S.A.S.

SANDRA MILENA MUÑOZ PINEDA
Signer ID: ZAWXO1WNCE...

SANDRA MUÑOZ PINEDA
GERENTE COMERCIAL Y ACCESO
EXELTIS S.A.S.

Document ID: 0076c296fddf607a4da32070b6b82159fc27b0876cf7b42cf5b4d459bb37a178

LIC-167-2026
CERTIFICACION COMERCIAL

Señores
DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S
Neiva

Referencia: **CERTIFICACION INDICACIÓN DE CLIENTE**

Respetados señores:

GlaxoSmithKline Colombia S.A. "**GSK**" identificada con Nit N° 830.012.969-4 certifica que la compañía DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S. "**DISCOLMETS**" identificada con Nit N° 828.002.423-5, con domicilio principal en la ciudad de Neiva, ha tendido con GSK una relación comercial y/o contratos de Suministro para la reventa de medicamentos N° C-LEG-3313-2020 y C-LEG-3660-2024, en donde DISCOLMETS realiza la compra y adquisición de medicamentos.

Relación Comercial que a la fecha se encuentra vigente con el Contrato de Suministro para la reventa de medicamentos N° **C-LEG-3660-2024**, que lo faculta para revender los productos de **GSK** a nivel nacional

Para confirmar esta comunicación, cualquier duda o inquietud favor comunicarse con esta gerencia y/o con licitaciones y Soporte Comercial al email procesos.licitaciones@gsk.com en GlaxoSmithKline Colombia S.A.

En constancia de lo anterior, se firma en Bogotá a los 29 días del mes de enero de 2026.

Atentamente,



Firmado electrónicamente por: Jorge Torres Rebolledo
Motivo: Estoy firmando por las razones indicadas en el documento.
Fecha: 2026-01-26 CDT

JORGE TORRES REBOLLEDO
Commercial Institutional Lead

Medellín, 14 de mayo de 2026

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente, nos permitimos informarles que **GLOBAL SERVICE PHARMACEUTICAL S.A.S** con Nit 900.099.945-5 autoriza a la compañía **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS S.A.S - DISCOLMETS S.A.S** con Nit 828.002.423-5 a comercializar los medicamentos FLUCITOSINA 500mg y INFLIXIMAB 100MG VIAL X 10 ML, en el mercado colombiano. De igual forma, está autorizado para presentar el portafolio en negociaciones, convocatorias, licitaciones, entre otros, garantizando que se cuenta con la capacidad de producción en las cantidades promedio mes que se estiman serán consumidas.

Cualquier información adicional con gusto la suministraremos.

Cordialmente



ANA MARIA CASAS OSORIO
Gerente Administrativa

La Estrella, Antioquia, 20 de abril de 2026.

A QUIEN PUEDA INTERESAR:

HUMAX PHARMACEUTICAL S.A. con NIT 811.038.881-9, se permite autorizar a **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD - DISCOLMETS S.A.S.** NIT 828.002.423-5 ubicado en la Calle 12 # 16 - 73 celular 3153475643 en la ciudad de Neiva, Huila para que distribuya y comercialice nuestro portafolio de medicamentos a nivel nacional.

* Cupo de Crédito: $1.000.000.000
* Plazo para pago 90 días Neto
* **Aplica para todos los puntos – Centros Logísticos**

Centro Logístico
C.L. Bogotá
C.L. Cali
C.L. Neiva
C.L. Pereira
C.L. Pitalito
C.L. Tunja
C.L. Villavicencio

Si desea alguna información adicional, con mucho gusto la suministraremos.

Cordialmente,

LUIS ALEJANDRO MENDEZ MADRIZ
Cedula No.1.020.828.971
Representante Legal
Humax Pharmaceutical S.A.
Celular No.3173647776

INCOBRA

Bogotá, D.C 25 de agosto de 2026

A QUIEN CORRESPONDA

REFERENCIA: **CERTIFICACION**
AUTORIZACION DISTRIBUCION

Por medio de este documento la empresa **LABORATORIOS INCOBRA S.A.**, certifica que ***DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S. BIC*****,** el cual mantiene relaciones comerciales, y está autorizado a comercializar y distribuir nuestros productos a nivel nacional "Colombia", ya que cuentan con la capacidad de producción en las cantidades promedio mes que se estiman serán consumidas por Discolmets***.***

Para constancia de lo anterior se firma en Bogotá D.C., a los 25 días del mes de agosto de 2026.

Cordialmente,

Julio Cesar Camacho L.
Gerente Nacional de Ventas
Laboratorios Incobra S.A.

Johnson&Johnson

Janssen Cilag S.A.

Av. Calle 26 No 69-76
Torre 2 Edificio Elemento
Bogotá - Colombia

www.janssen-cilag.com.co

Señores: COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S. BIC.

JANSSEN CILAG S.A

NIT.:
890.101.553 4

Certifica que:

COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S. BIC. , sociedad con NIT. 828.002.423-5 es un cliente activo en nuestra compañía desde el día **18** del mes de **Julio** del año **2017** y se encuentra autorizado para distribuir y comercializar nuestros medicamentos a nivel nacional.

La relación comercial se ha desarrollado siempre de manera satisfactoria por parte de **COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD S.A.S. BIC.**

La presente se expide el día 24 de agosto de 2026.

Cordialmente,

Marcela Pérez S

Nancy Marcela Perez Sosa
CC 1.018.425.474
Representante Legal
JANSSEN CILAG S.A
Tel. 9271200

EL COMPROMISO ES CON TU BIENESTAR

Yumbo, 22 mayo de 2026

Señores:

DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS

REF. CARTA AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

LABORATORIOS OSA SAS, empresa legalmente constituida y registrada en cámara de comercio bajo NIT 900330855-0, de una parte: **INFORMA** que, **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS EN SALUD SAS,** empresa debidamente constituida y registrada en cámara de comercio bajo NIT. 828002423-5, tiene relaciones comerciales con nuestra compañía y así mismo, se **AUTORIZA** a la compañía en mención a **COMERCIALIZAR Y DISTRIBUIR** los productos de **NUESTRO PORTAFOLIO** para los nuevos procesos licitatorios 2026-2027.

Cordialmente,

Andres Gonzalo Osorio Horta
Gerente Comercial
Laboratorios OSA SAS

Research for Better Medicines

CERTIFICACION

Por medio de la presente MSN LABS AMERICAS S.A.S con Nit: 901.000.907-3 certifica que la empresa **DISTRIBUIDORA COLOMBIANA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGIAS EN SALUD SAS - DISCOLMETS**, identificada con NIT 828.002.423, quien es cliente nuestro, está autorizada para distribuir y comercializar a nivel nacional los medicamentos del portafolio que actualmente manejamos.

Los datos consignados en este documento son exclusivamente informativos y no constituyen responsabilidad o compromiso por parte de MSN LABS AMERICAS S.A.S

Se expide en la Ciudad de Bogotá a los (14) catorce días del mes de enero de 2026

Cualquier inquietud con gusto será atendida

Cristhian García López
Institutional Sales Manager – Colombia
MSN Labs Americas S.A.S.

AD- C- 8874- 2026

Bogotá 05 de Junio de 2026

Señores:

DISCOLMETS S.A.S

NIT: 828.002.423-5

Departamento de Compras Canal Institucional

ASUNTO: CERTIFICADO AUTORIZACIÓN DE DISTRIBUCIÓN

Por medio de la presente nos permitimos CERTIFICAR que la empresa **DISCOLMETS S.A.S** con **NIT: 828.002.423-5** está vinculado comercialmente como cliente de nuestra empresa, por lo cual está Autorizado para Comercializar y Distribuir Nuestro Portafolio de Productos.

Sin otro particular.

Cordialmente,

TATIANA CALDERÓN PERDOMO
DESARROLLADORA DE RELACIONES COMERCIALES

Docusign Envelope ID: 26C57B6C-C1CD-8F1B-83A3-DF273B89FF6A

NOVARTIS

Novartis Colombia S.A
Calle 93b # 16-31
Apartado 12323 Bogotá, D.C.
Colombia - NIT: 860.002538-1

https://www.novartis.com
Tel: +601 6544444

Bogotá D.C; agosto 25 de 2026

Señores
A QUIÉN LE INTERESE
Ciudad

REF.: CERTIFICACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Respetados señores,

Por medio del presente documento nos permitimos certificar que la compañía **AGENCIA DISCOLMETS**; identificada con NIT. 8280024235, es cliente de Novartis de Colombia S.A, desde noviembre del año 2017, tiempo en el cual ha adquirido mediante compraventa productos de nuestro portafolio para su posterior comercialización a nivel nacional.

Esta certificación no es constitutiva de ningún tipo de contrato, vínculo o relación de distribución, agencia comercial, mandato con o sin representación entre las partes. Por lo tanto, **AGENCIA DISCOLMETS** actúa con total autonomía e independencia en sus actividades en el mercado.

Cordial saludo,

DocuSigned by:
Julieth Catherine Pulido Uni
F41BDB31914A4DA...

Julieth Catherine Pulido U.
Tender & Contracts Associate- Access Field Wholesalers
Novartis de Colombia S.A.
Bogotá D.C. - Calle 93b N°16-31
Julieth.pulido@novartis.com

LEGAL

PRODUCTO:	FLUOMAX ® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2023M-0014419-R2
EXPEDIENTE:	20058411
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICION DE VENTA:	Con prescripción médica.
VENCIMIENTO RS:	2028/06/18
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS S.A.S.
FABRICANTE:	OPHARM LTDA. / ARBOFARMA S.A.S / ADS PHARMA S.A.S.
CODIGO DE BARRAS:	7709990056907 (Presentación Uso Exclusivo Institucional) 7709990056914 (Presentación Comercial)
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación.

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Suspensión oftálmica
COMPOSICIÓN:	Cada 100 mL contienen 1 mg de Fluorometolona
PRESENTACIONES:	Caja con un frasco de Polietileno de baja densidad blanco, subtapa (gotero) Polietileno de baja densidad color natural y tapa en Polipropileno blanca x 5 mL de SUSPENSIÓN OFTÁLMICA
MATERIALES:	PEBD, PP, Cartulina Maule
DESCRIPCION:	Suspensión de color blanco

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oftálmica
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	La fluorometolona es un corticosteroide fluorado sintético estructuralmente relacionado con la progesterona. Está indicada para el tratamiento de condiciones alérgicas e inflamatorias de la conjuntiva palpebral y la conjuntiva bulbar, córnea, y segmento anterior del globlo que responden a los corticosteroides. La fluorometolona es uno de 3 corticosteroides oftálmicos preferidos para el tratamiento a largo plazo, porque es menos probable que aumente la

"DOCUMENTO ORIGINAL"

"COPIA NO CONTROLADA"

	presión intraocular.
MECANISMO DE ACCION:	Los corticosteróides tópicos oculares ejercen actividad anti-inflamatoria contra los agentes de naturaleza mecánica, química o inmunológica. El mecanismo exacto de la enfermedad ocular queda por esclarecer. Los corticosteroides actúan por inducción de las proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A2, llamadas colectivamente lipocortinas. Estas lipocortinas controlan la biosíntesis de mediadores de la inflamación, especialmente las prostaglandinas y leucotrienos, a través de la inhibición de la liberación de la molécula precursora del ácido araquidónico. En la medicina ocular, estas acciones inhiben el edema, la dilatación capilar, migración de leucocitos, y la deposición de fibrina y de colágeno así como la formación de cicatrices asociadas con la inflamación. La aplicación ocular de corticosteroides también se traduce en la potenciación de la vasoconstricción producida por la epinefrina, la disminución del movimiento de los macrófagos, y la estabilización de las membranas lisosomales. Los corticosteroides son capaces de aumentar la presión intraocular, el grado de la cual relacionado con la potencia relativa del agente empleado, así como la concentración del agente y la liberación desde el vehículo farmacéutico. La disminución de la vascularización y cicatrización hacen estos agentes útiles para limitar el daño tisular en las exposiciones químicas y térmicas.
FARMACOCINETICA:	La fluorometolona, como la mayoría de los corticosteroides oftálmicos, se absorbe a través de humor acuoso, y se distribuye en los tejidos locales. Se produce una mínima absorción sistémica. La fluorometolona tiene una menor actividad en la penetración sistémica que otros esteroides oculares, como la dexametasona. Las dosis bajas utilizadas en la administración oftálmica generalmente eluden la aparición de signos clínicos de la absorción sistémica. El metabolismo de los corticosteroides oculares se produce localmente. Las pomadas oftálmicas tendrán una tasa de aclaramiento metabólico inferior que las soluciones o suspensiones debido a la formulación del producto y tiempos de contacto.
INDICACIONES:	Tratamiento de afecciones inflamatorias de la córnea y la conjuntiva. Agitar antes de usar.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	El cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular. Evite el contacto con lentes de contacto blandos. Remueva los lentes de contacto, antes de la aplicación y espere al menos 15 minutos antes de la inserción. Altera el color de los

	tenga de contacto blandos.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad a los componentes, lesiones bacterianas, fungosas o víricas de la córnea y la conjuntiva
REACCIONES ADVERSAS:	Los corticosteroides pueden causar hipertensión ocular después de 1-6 semanas de uso. Es menos probable que la fluorometalona cause un aumento clínicamente significativo de la PIO que la prednisolona o dexametasona oculares a concentraciones similares. Una vez que se discontinúa este fármaco, las presiones oculares generalmente revierten a la normalidad en pocas semanas. En el caso de una administración a largo plazo, puede ocurrir glaucoma de ángulo abierto. La presión intraocular debe revisarse con frecuencia durante la terapia fluorometolona. Otros efectos negativos que pueden manifestarse a largo plazo incluyen daño del nervio óptico, defectos en la agudeza visual y en los campos visuales, y la formación de catarata subcapsular posterior. Después de la administración tópica prolongada (más de dos años), otros corticosteroides han causado catarata subcapsular posterior que no regresó al retirar el fármaco.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	El uso concomitante de esteroides y AINES oftálmicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización corneal. Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen ritonavir y cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides
TOXICIDAD:	Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los estudios de toxicidad llevados a cabo mostraron que el alcohol polivinílico no resulta tóxico ni afecta ninguno de los aspectos estudiados en animales, mostrando una perfecta tolerancia por lo que su uso se considera seguro.
POSOLOGIA:	Adultos y niños de > 2 años: 1 gota en el saco conjuntival 2-4 veces al día. Durante las primeras 24 a 48 horas, se pueden aplicar 1 gota cada 4 horas. Si no hay una mejoría a los 2 días, reevaluar.
SOBREDOSIFICACIÓN:	La accidental ingestión no causa problemas agudos (Aumento

DOCUMENTO ORIGINAL

	de la presión intraocular con posible aparición de glaucoma, formación de catarata subcapsular posterior y retraso en la cicatrización de las heridas). Si se ingiere accidentalmente, administrar líquidos orales para diluir el medicamento.

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Úsese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	24 plegadizas por corrugada No. 3
ARRUME:	Organizar 5 corrugados por piso, y apilar hasta 6 pisos

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO FICHA TECNICA FLUOMAX ® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-021

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	02	Actualización del documento. Cambio en su codificación de formato a ficha técnica.	23/10/2017
02	03	Actualización en el número de Registro Sanitario cambió a 19 y Fecha de vencimiento Registro Sanitario.	21/09/2018
03	04	Se actualiza en titular del Registro Sanitario: Salus Pharma Labs S.A.S., Se incluya a ADSI Pharma S.A.S. como fabricante de producto y sus adiciones de gotero en la forma farmacéutica.	30/08/2019
04	05	Se incluyen interacciones medicamentosas.	05/10/2020
05	06	Por cambio de marca de producto a FLUOMAX ® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA se modifica el nombre del medicamento.	17/10/2022
06	07	Se actualiza logo de la empresa, número de Registro Sanitario por renovación, Vencimiento del Registro Sanitario, cambio código de barras incluyendo presentación Institucional o Comercial	21/07/2023

Fecha emisión: 10/05/2023

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ACETAMINOFEN JARABE - AMG

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	ACETAMINOFEN 3 g/100 mL
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2023M-0001556-R3
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	22.05.2028
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	AMERICAN GENERICS S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	N/A
TIPO REGISTRO:	FABRICAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	LAFRANCOL S.A.S./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA LIBRE
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	Medicamento esencial

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	JARABE
VIDA ÚTIL:	DOS (2) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENESE A NO MAS DE 30°C en su envase y empaque original.

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

FCO X 30 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-01
CJA x 1 FCO x 30 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-02
CJA x 1 FCO x 60 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-03
CJA x 1 FCO x 90 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-04
FCO x 60 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-05
FCO x 90 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-06
FCO x 90 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-06
FCO x 90 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-06
FCO x 60 mL FCO PET INCOLORO // IUM: CUM:019929516-05

MUESTRA MÉDICA:	N/A
EMBALAJE:	De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ANALGÉSICO, ANTIPIRÉTICO.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO. ADMINISTRESE CON PRECAUCIÓN A PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA O RENAL.

POSOLOGÍA:

SEGÚN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	ANALGESICOS
CÓDIGO ATC:	N02BE01

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ACETAMINOFEN JARABE - AMG

TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO	
1. NOMBRE DEL PRODUCTO	WINADEINE ® TABLETAS
2. ACTIVO Y CONCETRACIÓN	Acetaminofen 325 mg + Codeina fosfato 8 mg
3. FORMA FARMACÉUTICA	Tabletas
4. PRESENTACIONES COMERCIALES	**Comercial** - Caja x 100 tabletas en blister de pvc/aluminio por 10 tabletas cada uno. - Estuche por 10 tabletas. **Muestra medica** - Caja x 2 tabletas en blíster. - Caja x 4 tabletas en blíster. - Caja x 10 tabletas en blíster.
5. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2023M-009469-R4
6. VIDA UTIL	24 meses
7. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	09/04/2028
8. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A
9. FABRICANTE	SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A
10. COMERCIALIZADOR	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
11. INDICACIÓN	En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.
12. CÓDIGO CUM O IUM	
000027363-01 -- WINADEINE® TABLETAS - CAJA X 100 TABLETAS EN BLISTER DE PVC/ALUMINIO POR 10 TABLETAS CADA UNO. - Presentacion Activa - INVIMA 2023M-009469-R4 - Vigente 000027363-02 -- WINADEINE® TABLETAS - ESTUCHE POR 10 TABLETAS - Presentacion Activa - INVIMA 2023M-009469-R4 - Vigente 000027363-03 -- WINADEINE® TABLETAS - MUESTRA MEDICA: CAJA X 2 TABLETAS EN BLISTER - Presentacion Activa - INVIMA 2023M-009469-R4 - Vigente 000027363-04 -- WINADEINE® TABLETAS - MUESTRA MEDICA: CAJA X 4 TABLETAS EN BLISTER - Presentacion Activa - INVIMA 2023M-009469-R4 - Vigente 000027363-05 -- WINADEINE® TABLETAS - MUESTRA MEDIDA: CAJA X 10 TABLETAS EN BLISTER - Presentacion Activa - INVIMA 2023M-009469-R4 - Vigente	
13. CÓDIGO ATC	N02AJ06
14. GRUPO FARMACOLÓGICO	Analgésico
15. CONDICIÓN DE VENTA	Con formula facultativa
17. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior 30°C
Fecha de emisión: 25/04/23	

Gladys Galvis
Directora Técnica

LEGAL

PRODUCTO:	NODOL_FORTE TABLETAS
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2022M-0013764-R2
EXPEDIENTE:	20046741
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICION DE VENTA:	Con prescripción médica.
VENCIMIENTO RS:	2027/08/25
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS S.A.S.
FABRICANTE:	NUTRI MACK S.A.S
CODIGO DE BARRAS:	7707367050541
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación.

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Tableta
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene 30 mg de Codeina Fosfato Hemihidrato y 325 mg de Acetaminofén
PRESENTACIONES:	Caja x 10, 30, 50 , 100, 300 y 500 tabletas en blister por 10.
MATERIALES:	PVC, aluminio, papel Maullet
DESCRIPCION:	Tableta biconvexa libre de partículas extrañas

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	El acetaminofén es un derivado del p-aminofenol dotado de actividad analgésica y antipirética. El acetaminofén alivia especialmente el dolor originado en estructuras somáticas, como músculos, articulaciones y terminaciones nerviosas (mialgias, artralgias y neuralgias respectivamente), así como en las cefaleas. El acetaminofén no produce irritación o erosión gástrica y su uso no se asocia a alteraciones de la coagulación. El efecto analgésico del acetaminofén no se encuentra asociado con una actividad antiinflamatoria y parece estar relacionado con la sensibilidad del fármaco

"COPIA NO CONTROLADA" "DOCUMENTO ORIGINAL"

	sobre los sistemas de síntesis de prostaglandinas centrales y periféricas. La codeína es un analgésico central derivado de la morfina. La analgesia producida por opiáceos es debida a acciones a distintos niveles del SNC en los que se encuentran involucrados diversos sistemas de neurotransmisores. Se cree que la acción analgésica de la codeína se debe a su conversión parcial en morfina. Sin embargo, el riesgo de habituación y dependencia de la codeína es muy inferior al de la morfina por su casi nula afinidad por los receptores opioides y por la baja tasa de transformación en morfina. La codeína tiene efectos sedantes, analgésicos y antitusígenos al igual que la morfina, pero sus efectos secundarios, reacciones adversas y características narcóticas son mucho menores, lo que permite su adecuado uso farmacológico como analgésico. La analgesia producida por la codeína es eficaz en dolores de intensidad leve o moderada.
MECANISMO DE ACCION:	El mecanismo exacto de acción del acetaminofén es desconocido. El acetaminofén inhibe a la ciclooxigenasa, y esto es posiblemente responsable de al menos algunos de los efectos clínicos. La codeína es un agonista opiáceo débil en el SNC. La actividad analgésica de la codeína es debida a su conversión a la morfina. Los receptores de opiáceos están acoplados con la proteína-G (proteína de unión al nucleótido de guanina) de unión) y funcionan como moduladores, tanto positivos como negativos, de la transmisión sináptica a través de proteínas G que activan proteínas efectoras. Los sistemas proteína G de los opioides incluyen ciclasa adenilato-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y fosfolipasa3-C (PLC) y el intositol 1, 4, 5 trifosfato.
FARMACOCINETICA:	El Acetaminofén se distribuye a la mayor parte de tejidos corporales. Cruza la placenta y se encuentra presente en la leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es negligible a concentraciones terapéuticas usuales, pero aumenta al aumentar las concentraciones. La vida media de eliminación del acetaminofén oscila entre una a tres horas. El acetaminofén es metabolizado principalmente en el hígado y excretado en la orina principalmente como glucorónido y conjugados sulfatados. Menos de 5% se excretado como acetaminofén sin cambios. Un metabolito hidroxilado menor (N-acetil-p-benzoquinoneimida) es producido usualmente en muy

	pequeñas cantidades por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1 y CYP3A4) en el hígado y riñón. La codeína y sales son absorbidas del tracto gastrointestinal. Se ha reportado en la absorción rectal de la corte del fosfato de codeína. La ingestión del fosfato de codeína produce concentraciones plasmáticas pico de codeína en cerca de una hora. La codeína es metabolizada mediante O- y Ndesmetilación en el hígado morfina, norcodeína y otros metabolitos incluyendo normorfina e hidrocodona. El metabolismo a morfina es mediado por la isoenzima CIP2D6 del citocromo P 450, que presenta polimorfismo genético. La codeína y sus metabolitos son excretados casi completamente mediante el riñón, principalmente como conjugados con ácido glucorónico. Se ha reportado que la vida media plasmática se encuentra entre tres a cuatro horas después de una dosis oral o intramuscular. La codeína atraviesa la placenta y se distribuye a la leche materna.
INDICACIONES:	Analgésico moderadamente narcótico, antipirético.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Adminístrese con precaución en insuficiencia renal o hepática. No administrar en menores de 7 años, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, depresión respiratoria, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo, asma. Suspenda el medicamento y consulte inmediatamente a su médico si 1. Se presentan reacciones alérgicas como erupciones cutáneas o prurito (picazón). Algunas veces con problemas de respiración e inflamación de labios, lengua, garganta o cara. 2. Se presentan salpullido o peladuras en la piel o úlcera en la boca. 3. Usted ha sufrido previamente de problemas en la respiración o cuando ha ingerido ASA u otros AINES y se presenta una reacción similar con este producto. 4. Se presentan sangrados inesperados al cepillarse. Estas reacciones son raras
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estado asmático.
REACCIONES ADVERSAS:	Las reacciones adversas de acetaminofén son, por lo general, raras o muy raras: • Trastornos generales: Raras: malestar. Muy raras: reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple

"COPIA NO CONTROLADA" "DOCUMENTO ORIGINAL"

	erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Se ha reportado reacciones dermatológicas muy raras y potencialmente fatales, incluyendo pustulosis exantematosa generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Estas reacciones han ocurrido en cualquier momento durante el tratamiento, incluyendo el primer uso. • Trastornos gastrointestinales: Raras: niveles aumentados de transaminasas hepáticas. Muy raras: hepatotoxicidad (, insuficiencia hepática, ictericia). Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: Hipoglucemia. • Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica. • Trastornos cardiacos: Raras: Hipotensión • Trastornos renales y urinarios: Muy raras: piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos Las reacciones adversas debidas a codeína son, por lo general, raras o muy raras: • Trastornos generales: Raras: malestar, somnolencia. Muy raras: reacciones de hipersensibilidad Que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico. Fiebre. • Trastornos gastrointestinales: Raras: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas. Muy raras: ictericia. • Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy raras: hipoglucemia. • Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy raras: trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica • Trastornos respiratorios: disnea, depresión respiratoria (incluso potencialmente fatal) • Trastornos neurológicos: Frecuentes: mareo, aturdimiento, sedación, somnolencia; al igual que otros narcóticos, la codeína puede elevar la presión del líquido cerebroespinal. Frecuencia no especificada: euforia, delirio. Con el uso continuado: dependencia psíquica, física y tolerancia.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	Acetaminofén: Aumenta efecto (a dosis > 2 g/día) de: anticoagulantes orales. Hepatoxicidad potenciada por: alcohol, isoniazida. Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: anticonvulsionantes. Niveles plasmáticos disminuidos por: estrógenos. Disminuye efecto de: diuréticos de asa, lamotrigina,

	zidovudina. Acción aumentada por: probenecid, isoniazida, propranolol. Efecto disminuido por: anticolinérgicos, colestiramina. Absorción aumentada por: metoclopramida, domperidona. Aclaramiento aumentado por: rifampicina. Puede aumentar toxicidad de: cloranfenicol. Lab: sangre: aumento de glucosa, teofilina y ác. úrico; reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa. Orina: aumenta valores de metadrenalina y ác. úrico; falsos + en determinación de ác. 5-hidroxi indol acético en pruebas con el reactivo nitrosonaftol. Aumenta tiempo de protrombina. Suspender 3 días antes de pruebas de función pancreática mediante bentiromida. Like2:40 pm Codeína: Disminución del efecto analgésico con: agonistas-antagonistas morfínicos (nalbufina, naltrexona, buprenorfina, pentazocina). Aumento de excitabilidad con: IMAO, antidepresivos tricíclicos. Potenciación de la depresión central: antidepresivos, sedantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos, hipnóticos neurolépticos, clonidina y relacionados, talidomida, analgésicos narcóticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, hidroxizina, alcohol. Riesgo mayor de depresión respiratoria con: otros analgésicos morfínicos, barbitúricos, benzodiacepinas. Íleo paralítico y/o retención urinaria con: anticolinérgicos. Estreñimiento y obstrucción intestinal con: antiperistálticos. Aumenta acción de: analgésicos. Acción aumentada por: cimetidina, quinidina, fluoxetina.
TOXICIDAD:	Los diversos estudios existentes de toxicidad aguda, subaguda y crónica de los dos principios activos, así como la amplia utilización de esta asociación desde hace muchos años, confieren al preparado un amplio margen de seguridad y eficacia terapéutica.
POSOLOGIA:	El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40 mg /Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma. La anterior información debe ser reportada en las etiquetas del producto y las promociones y publicidad de los mismos, no deben insinuar dosis que superen las recomendadas.

"COPIA NO CONTROLADA" "DOCUMENTO ORIGINAL"

SOBREDOSIFICACION:	En caso de sobredosis, las vías metabólicas usuales se ven agotadas, y el acetaminofén es metabolizado por CYP2E1 a un metabolito reactivo. Este metabolito puede ser detoxificado mediante conjugación con glutatión; pero cuando las reservas de glutatión hepático se ven agotadas, el metabolito se une a macromoléculas en el hepatocito, causando muerte celular y necrosis hepática. En adultos, la ingestión oral de 200 mg/kg o de 10 gramos, lo que sea menor, es considerada potencialmente tóxica. Los pacientes pediátricos, de menos de seis años de edad, deben ser tratados en un hospital si la cantidad ingerida es de 200 mg/kg o más, o si la cantidad ingerida es desconocida. En la codeina los efectos tóxicos y terapéuticos son mediados por diferentes receptores opiáceos. Los usuarios crónicos de opiáceos desarrollan tolerancia a los efectos analgésicos y eufóricos, pero no a los efectos depresores respiratorios. Los opiáceos enlentecen la motilidad gastrointestinal, lo cual puede prolongar la absorción. En adultos, la dosis letal estimada de codeina es de 7 a 14 mg/kg. En niños, la ingestión de dosis mayores de 1 mg/kg de codeina puede producir síntomas. La ingestión de dosis mayores de 5 mg/kg de codeina ha ocasionado paro respiratorio. Los niños pueden demostrar una sensibilidad inusual a los opiáceos.

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Úsese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	90 plegadizas por corrugado No. 4
ARRUME:	Organice 8 corrugados por piso, y apile máximo hasta 6 pisos

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TECNICA NODOL_FORTE TABLETAS

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-036

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	02	Actualización del documento. Cambio en su codificación de formato a ficha técnica.	23/10/2017
02	03	Se incluye interacciones medicamentosas	05/10/2020
03	04	Cambio de Registro Sanitario a INVIMA 2022M-0013764-R2 con vencimiento el 25/08/2027. También se incluyen las presentaciones: Caja x 300 y 500 Tabletas	17/08/2022

"COPIA NO CONTROLADA" "DOCUMENTO ORIGINAL"

NOMBRE FICHA TECNICA	FICHA TECNICA NODOCALM ® EXTRA TABLETAS RECUBIERTAS
CÓDIGO FICHA TÉCNICA	FT-DT-069

1. LEGAL

PRODUCTO:	NODOCALM ® EXTRA TABLETAS RECUBIERTAS
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2025M-0021726
EXPEDIENTE	20259462
MODALIDAD	Fabricar y vender
CONDICIÓN DE VENTA	Con Formula Facultativa
VENCIMIENTO RS	NA
TITULAR RS	SALUS PHARMA LABS S.A.S.
FABRICANTE	NUTRIMACROS S.A.S.
CÓDIGO DE BARRAS	Institucional: 7706825450896 Caja X 90 tabletas Comercial: 7706825450780 Caja x 30 tabletas
VIDA ÚTIL	Veinticuatro (24) meses contados a partir de la fecha de fabricación

2. TECNICA

FORMA FARMACEUTICA	Oral
COMPOSICIÓN	Cada Tableta Recubierta contiene 325 mg de Acetaminofén, 10 mg de Clorhidrato de Orfenadrina, Excipiente
PRESENTACIONES	Cajas X 10, 20, 30, 50 y 100 tabletas Recubiertas
MATERIALES:	Blister de Aluminio - PVC/PVDC transparente
DESCRIPCIÓN	Tableta capsular, ranurada por una cara y lisa por la otra, de color blanco, libre de partículas extrañas.

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Asistente Dirección Técnica	Director Aseguramiento de Calidad	Director Técnico
Fecha: 14/04/2025	Fecha: 14/04/2025	Fecha: 14-04-2025

3. FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	Grupo farmacoterapéutico Hidrocodona: Simpaticomimético, agonista de receptores Beta 2 de acción corta. código ATC: N02BE71. Acetaminofén: Analgésico y antipirético (Reductores de la fiebre). Código ATC: N02BE01.
MECANISMO DE ACCIÓN:	La hidrocodona se une a los receptores opioides miu (MOR) con la mayor afinidad, seguido de los receptores opioides delta (DOR). Se considera que el efecto agonista de la hidrocodona en al los MOR es el que más contribuye a sus efectos analgésicos. Tanto los receptores MOR como los DOR están acoplados a Gi/o y producen su señal a través de la activación de los canales de potasio y rectificadores de entrada (GIRK), la inhibición de la apertura del canal de calcio dependiente de voltaje y la disminución de la actividad de la adenilil ciclasa. En el asta dorsal de la médula espinal, la activación de los MOR presinápticos en las aferencias primarias, la inhibición de la apertura del canal de calcio y el aumento de la actividad de los canales GIRK, hiperpolarizan la neurona y previenen la liberación de neurotransmisores. Los MOR postsinápticos también pueden prevenir la activación de las neuronas por el glutamato a través de los mecanismos antes mencionados Según la bibliografía de la FDA, el mecanismo de acción exacto del acetaminofeno no se ha establecido por completo. Identidad que, a pesar de esto, a menudo se lo clasifica junto con los AINE (medicamentos antiinflamatorios no esteroides) debido a su capacidad para inhibir las vías de la ciclooxigenasa (COX). Se cree que ejerce acciones centrales que finalmente conducen al alivio de los síntomas del dolor
FARMACOCINETICA:	Acetaminofen: ➢ Es metabolizado por la UDP-glucuronosiltransferasa, sulfotransferasa y citocromo P450. Existe variabilidad interindividual sustancial en la glucuronidación del Acetaminofén, y se han informado existencia de polimorfismos de la UDP-glucuronosiltransferasa. El Acetaminofén es metabolizado por el citocromo P450 2E1 al metabolito tóxico N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI). La frecuencia del genotipo del citocromo P450 2E1 difiere con la etnicidad.

- La cinética de la absorción distribución y eliminación de Acetaminofén ha sido estudiada por numerosos investigadores. Recientemente se ha desarrollado un modelo farmacocinético para tener en cuenta el efecto crítico de la variación en la velocidad de vaciamiento gástrica sobre la absorción del Acetaminofén en el hombre. Con este modelo existe un acuerdo excelente entre las concentraciones plasmáticas observadas y calculadas de acetaminofén con diferentes velocidades y patrones de vaciamiento gástrico.
- El tiempo medio promedio para la absorción de Acetaminofén en el intestino delgado es menor de 7 minutos. Después de inyección intravenosa de 12 mg/kg de Acetaminofén durante 2 minutos en adultos sanos las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente durante la primera hora lo cual va seguido por una fase de eliminación.
- Los volúmenes de distribución y eliminación corporal total en un adulto de 70 kg son de aproximadamente 65 l y 280 ml/min respectivamente. En las mismas sujetos que recibieron enseguida la misma dosis de Acetaminofén vía oral en solución la absorción es muy rápida y la concentración plasmática máxima media ocurre a los 15 minutos después de una constante disminución las concentraciones dependen en paralelo con las observadas después de inyección intravenosa.
- La disponibilidad sistémica media de Acetaminofén calculada a partir de las áreas relativas bajo las curvas de plasma concentración intravenosa y oral es de 76%.
- Se han informado resultados similares y el metabolismo de primer paso del Acetaminofén puede ser dependiente de la dosis e inducible.

Hidrocodona

- La Hidrocodona un agonista opiáceo semisintetico es similar a otros derivados de fenantreno como a Codeína. Usada como analgésico se combina con Acetaminofén Ibuprofeno o Acido Acetil Salicílico (ASA). Usada como antitusivo la Hidrocodona se combina con clorfenina seudoefedrina fenilpropanolamina guaifenesina pirilamina feniramina o dipheniramina. Los agonistas opiáceos ejercen su principal efecto farmacológico al unirse a sitios específicos en el SNC y otros tejidos.
- Existen varios subtipos de receptores opiáceos incluyendo el receptor mu (localizado en regiones moduladores del dolor del SNC); el receptor kappa (localizado en las capas profundas de la corteza cerebral); el receptor delta (localizado en las regiones límbicas del SNC); y el receptor sigma (que se cree que es mediador de los efectos disfóricos y psicotomiméticos de algunos

	agonistas opiáceos parciales). La actividad agonista en el receptor mu o kappa puede producir analgesia, miosis y/o disminución de la temperatura corporal. ➢ La actividad agonista en el receptor mu también puede resultar en supresión de la abstinencia opiácea, mientras que la actividad antagonista puede producir precipitación de la abstinencia. Los agonistas opiáceos actúan en diversos sitios dentro del SNC, comprometiendo varios sistemas de neurotransmisoras para producir analgesia, pero no se ha determinado plenamente el mecanismo de acción preciso. Los agonistas opiáceos no alteran el umbral de respuesta de terminaciones nerviosas aferentes a estímulos nocivos ni la conducción de impulsos a lo largo de nervios periféricos. En cambio, alteran la percepción del dolor en la médula espinal y niveles más altos en el SNC y la respuesta emocional de la persona al dolor.
INDICACIONES:	Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	➢ Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. ➢ Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos: como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar. ➢ Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico. ➢ Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mentales y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias. ➢ El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. ➢ Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las

cantidades prescritas y de forma no más frecuente a la ordenada.

En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda haber vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.

Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo alcohol, de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se combina la terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.

Casos de neonatos de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad, llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.

Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.

Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en pacientes ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente comenzando por las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.

Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.

Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en

	individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén. ➢ Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico. ➢ En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal. ➢ Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas. ➢ Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además, las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona. No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.
REACCIONES ADVERSAS	➢ Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis. ➢ Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son: - SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor. - Gastrointestinal: estreñimiento.

	- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos. - Depresión respiratoria: puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo. - Sentidos especiales: pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición. - Dermatológicas: rash, prurito.
TOXICIDAD:	La principal razón para que el Acetaminofen sea el medicamento responsable de autointoxicación con mayor frecuencia es su amplia disponibilidad. En varios países ha sido el fármaco más comúnmente culpable de daño autoinfligido, entre ellos el Reino Unido, donde se informaron 25000 admisiones hospitalarias por Acetaminofén solo en 2001.6 El Acetaminofén es metabolizado predominantemente a conjugados de glucurónico y sulfato, que son excretados en la orina. La hepatotoxicidad se relaciona con la conversión de una pequeña proporción de la dosis ingerida a N-acetil-p-benzoquinoneimina. A dosis terapéuticas, esta es eliminada o metabolizada por conjugación con glutatión en el hígado, pero puede surgir daño hepático y renal una vez los depósitos intracelulares protectores de glutatión se hayan depletado. La N-acetilcisteína y la metionina reabastecen los depósitos de glutatión en el hígado y los riñones. A dosis altas o en pacientes sensibles, la Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis, actuando directamente sobre el centro respiratorio del tronco cerebral. La Hidrocodona también afecta al centro que controla el ritmo respiratorio y puede producir respiración irregular. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del líquido cefalorraquídeo pueden acentuarse notablemente en presencia de una lesión intracraneal o un aumento en la presión intracraneal preexistente. Por otra parte, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden oscurecer el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza.13. La Hidrocodona para administración una vez al día difiere de las formulaciones de opioides existentes. A diferencia de los productos combinados de 10 Hidrocodona-Acetaminofén prescritos con mayor frecuencia, la Hidrocodona no contiene un componente no opioide; por consiguiente, su dosificación no está limitada por toxicidades potenciales asociadas con el componente no opioide en productos combinados, tales como toxicidad hepática con Acetaminofén.11
POSOLOGIA:	La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 10 mg, vía oral, es una tableta cada 4 a 6 horas, según necesidad. Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

	Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar. No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día. Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.
SOBREDOSIFICACIÓN:	La sobredosis de Acetaminofén es una de las intoxicaciones más comunes en todo el mundo. Por lo regular la población general no tiene en cuenta las debidas precauciones con el manejo del fármaco. El curso de la toxicidad por Acetaminofén en general se divide en cuatro fases, y los hallazgos del examen físico varían, dependiendo de cada una de ellas. La primera ocurre en las primeras 24 horas después de la ingestión del medicamento y en la mayoría de las ocasiones es asintomática, aunque puede cursar con anorexia, vomito, náuseas, malestar y un aumento subclínico de las transaminasas en el suero. La segunda fase de la intoxicación inicia entre las 18 y las 72 horas siguientes, consiste en dolor abdominal ubicado en el cuadrante superior derecho, y persisten la anorexia, el vómito, las náuseas y el malestar. La tercera fase se inicia después de 72 horas y cursa con necrosis hepática centro lobular, se empieza a notar ictericia, alteraciones de los parámetros de la coagulación, así como encefalopatía hepática y falla renal; es en esta fase donde fallecen la mayoría de los pacientes. La cuarta fase se inicia aproximadamente al cuarto día y dura hasta tres semanas, en este periodo los pacientes que no fallecieron en la tercera fase, empiezan a evolucionar favorablemente hacia la completa resolución de los síntomas y de la falla de los órganos que se hallan visto implicados. La evidencia clínica de que esté ocurriendo un daño severo de los órganos diana (insuficiencia hepática o renal ocasionalmente) en el transcurso de una intoxicación por Acetaminofén a menudo se retrasa entre 24 y 48 horas por ingestión. Debido a que la terapia es más eficaz cuando se inicia el antídoto (N-Acetilcisteína) en el plazo de las primeras ocho horas, el médico debe obtener una historia exacta de las horas transcurridas desde la ingestión, la cantidad, y la formulación de Acetaminofén que se ingirió y de cualquier otra ingesta asociada. El tratamiento debe estar enfocado en estabilizar al paciente, obtener un acceso intravenoso, administrar oxígeno e iniciar monitoría cardiaca, en caso de que el paciente acuda de manera rápida, se debe proceder a realizar un lavado gástrico; la administración de carbón activado durante la primera hora, ha demostrado disminuir la cantidad que se absorbe de Acetaminofén. La administración de N-Acetilcisteína, durante las primeras ocho horas es muy efectiva como hepatoprotector y debe ser administrada de manera empírica mientras se obtienen los niveles séricos de Acetaminofén.

4. ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Usese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°c, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	Las Cajas plegadizas por corrugada N° 4.
ARRUME:	Organice 6 corrugadas por piso, y apile máximo hasta 6 pisos.

"COPIA NO CONTROLADA"

LEGAL

PRODUCTO:	NODOLPLUS®
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2019M-0019282
EXPEDIENTE:	20125451
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICION DE VENTA:	Con prescripción médica.
VENCIMIENTO RS:	2024/09/30
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS S.A.S.
FABRICANTE:	NUTRI MACK S.A.S.
CODIGO DE BARRAS:	7707367050978; 7707367050985; 7707367050992
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación.

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Tableta recubierta
COMPOSICIÓN:	Cada tableta recubierta contiene Acetaminofén 325 mg, Hidrocodona Bitartrato equivalente a Hidrocodona 5 mg.
PRESENTACIONES:	Caja x 10, 20, 30, 60, 90 y 100 tabletas en blister por 10.
MATERIALES:	PVC, aluminio, papel Mauliet.
DESCRIPCION:	Tableta biconvexa libre de particulas extrañas.

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
INDICACIONES:	Las tabletas de Bitratrato de Hidrocodona y Acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado a moderadamente severo.
POSOLOGÍA:	Hidrocodona Oral. Liberación prolongada. Dosificación individualizada. Titular a una dosis que proporcione una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Reevaluar constantemente para evaluar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de las reacciones adversas, así como la supervisión

"DOCUMENTO ORIGINAL"

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
C. Ramirez	P/P	
Asistente Dirección Técnica	**Director Aseguramiento de Calidad**	**Director Técnico**
Fecha: 05/10/2020	**Fecha:** 05/10/2020	**Fecha:** 03/10/2020

	para el tratamiento de pacientes de 6 años o más con 4 comprimidos una vez al día. Dosis inicial para sujetos que no toleran 4 comprimidos de 10 mg + 20 mg/día. Ajustar la dosis en incrementos de 10 mg + 20 mg cada 3 a 5 días según sea necesario para lograr una analgesia adecuada. Si aparece dolor eruptivo pueden requerir un aumento de la dosis, o pueden necesitar medicación de rescate con una dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Las dosis diarias mayores o iguales 80 mg son solo para uso en pacientes en quienes se ha establecido tolerancia a un opioide de potencia comparable. Tolerantes a los opioides son aquellos que reciben durante una semana o más, al menos 60 mg de morfina oral/día, 25 mcg de fentanilo transdérmico/hora, 30 mg de oxicodona oral/día, 8 mg de hidromorfona oral/día, 25 mg de oximorfona oral/día, o una dosis equianalgésica de otro opioide. I.R. grave; I.R. grave a moderada y enfermedad renal en fase terminal: mitad de la dosis inicial. Cuando ya no se requiera la terapia con opioides, disminuir gradualmente la dosis para evitar signos y síntomas de abstinencia, cada 2-4 días. La disminución debe ser de al menos el 50% de la dosis anterior. Una vez que se alcanza la dosis de 20 mg durante 2-4 días, discontinuar tratamiento. Acetaminofén - Oral: adultos: 1g/6-8 h o adultos y niños > 12 años: 500-650 mg/4-6 h; máx. 4 g/día. Niños desde 6 meses: 15 mg/kg/6 h o 10 mg/kg/4 h. I.R.: Clcr < 10 ml/min: intervalo mín. entre tomas, 8 h; Clcr 10-15 ml/min, 6 h. Ancianos, reducir dosis en un 25%.
MECANISMO DE ACCION:	La Hidrocodona es un agonista opioide semisintético que actúa como un agonista completo, uniéndose a y activando receptores de opioides en sitios de la sustancia gris periacueductal y periventricular, médula ventromedial y la médula espinal para producir analgesia; es relativamente selectiva del receptor μ. Además de la analgesia los narcóticos pueden producir somnolencia, cambios de humor y conbulización mental. El Acetaminofén es un analgésico de baja potencia; aunque su mecanismo de acción permanece incierto, su acción puede estar en el canal potencial A1 del receptor transitorio, expresado en los terminales centrales de neuronas sensitivas primarias en el asta dorsal de la médula espinal;

COPIA CONTROLADA

	también ha sido considerado como inhibidor de la ciclooxigenasa 2 o 3.
FARMACOCINETICA:	Después de una dosis oral de 10 mg de Hidrocodona administrada a sujetos masculinos adultos la concentración máxima media fue de 23,6 ± 5,2 mg / mL. Los niveles máximos en suero se alcanzan a las 1,3 ± 0,3 horas, y la semivida fue de 3,8 ± 0,3 horas. La Hidrocodona exhibe un complejo patrón de metabolismo incluyendo O-desmetilación, N-desmetilación y la reducción del grupo 6-ceto a los correspondientes 6-A y 6-b-hidroxi-metabolitos.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la Hidrocodona. Precauciones: General Pacientes de riesgo especial - Como cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deberían utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral. Debe seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente. Reflejo de la tos. - La hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar. Información para pacientes/cuidadores. - No tome tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes. - si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar, suspenda la toma de tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén y acuda de manera inmediata al médico tratante.

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	- No tome más de 4000 mg de acetaminofén al día. Llame a su médico si toma más de la dosis recomendada. - Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas (tales como conducir un auto u operar máquinas), se debe advertir a los pacientes que deben abstenerse de realizar alguna de estas actividades. - El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del sistema SNC aditiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. - Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el periodo prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada. Advertencias. Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico. El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal. El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.
REACCIONES ADVERSAS:	Las reacciones adversas más frecuentes incluyen aturdimiento, mareos, sedación, náuseas y vómitos. Estos efectos parecen ser más prominente en pacientes ambulatorios que en pacientes ingresados y algunas de estas reacciones adversas pueden ser aliviadas si el paciente se acuesta. Otras reacciones adversas incluyen: Sistema Nervioso Central: somnolencia, confusión mental, letargo, reducción de la capacidad mental y física, la ansiedad, el miedo, la disforia, la dependencia psíquica, cambios del estado de ánimo. Sistema Gastrointestinal: La administración prolongada de Hidrocodona puede producir estreñimiento. Sistema genitourinario: se han descrito espasmo ureteral, espasmo de los esfínteres vesical y retención urinaria.

	Sistema respiratorio: el bitartrato de hidrocodona puede producir depresión respiratoria dosis- dependiente actuando directamente sobre los centros respiratorios del tallo cerebral. . Órganos de los sentidos: se han reportado casos de discapacidad o pérdida auditiva permanente predominantemente en pacientes con sobredosis crónica. Sistema dermatológico: Erupción cutánea, prurito. La hidrocodona, es un agonista opioide, y como otros opioides utilizados en la analgesia puede ser objeto de abuso y están sujetas a la desviación criminal. La adicción es una enfermedad neurobiológica primaria crónica, con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: control de alteración sobre el consumo de drogas, el uso compulsivo, uso continuado a pesar de los daños, y deseo incontrolable. La drogadicción es una enfermedad tratable que utiliza un enfoque multidisciplinario, pero la recaída es común. El abuso y la adicción son distintos y separados de la dependencia física y la tolerancia. La dependencia física por lo general asume clínicamente dimensiones significativas sólo después de varias semanas de uso continuado de opiáceos, aunque un grado leve de dependencia física se puede desarrollar después de unos días de tratamiento. La tolerancia, en la que se requieren dosis cada vez más grandes con el fin de producir el mismo grado de analgesia, se manifiesta inicialmente por una duración acortada del efecto analgésico, y posteriormente por las disminuciones en la intensidad de la analgesia. La tasa de desarrollo de la tolerancia varía entre los pacientes. Los médicos deben ser conscientes de que el abuso de los opiáceos puede ocurrir en ausencia de una verdadera adicción y se caracteriza por el mal uso con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. La correcta valoración del paciente, las prácticas adecuadas de prescripción, la reevaluación periódica de la terapia, y la dispensación adecuada y el almacenamiento son las medidas adecuadas que ayudan a limitar el abuso de drogas opioides.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	Hidrocodona

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	Concentraciones plasmáticas disminuidas por inductores CYP3A4 como antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol), e inhibidores de proteasas (por ejemplo ritonavir). Concentraciones plasmáticas disminuidas por inductores CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina y fenitoína) laxantes osmóticos (por ejemplo, lactulosa) Aumenta el riesgo de depresión respiratoria con: otros depresores del SNC, incluidos sedantes hipnóticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, fenotiazinas, otros opioides, y el alcohol. Efecto analgésico reducido y precipitar los síntomas de abstinencia con: analgésicos agonistas/antagonistas mixtos (pentazocina, nalbufina y butorfanol); y analgésicos agonistas parciales (buprenorfina) Toxicidad potenciada por: IMAO. Acetaminofén Aumenta efecto (a dosis > 2 g/día) de: anticoagulantes orales. Hepatotoxicidad potenciada por: alcohol, isoniazida Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: anticonvulsivantes Niveles plasmáticos disminuidos por: estrogenos Disminuye efecto de: diuréticos de asa, lamotrigina, zidovudina. Acción aumentada por: probenecid, isoniazida, propranolol. Efecto disminuido por: anticolinérgicos, colestiramina. Absorción aumentada por: metoclopramida, domperidona. Aclaramiento aumentado por: rifampicina. Puede aumentar toxicidad de: cloranfenicol. Lab: sangre: aumento de glucosa, teofilina y ác. úrico, reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa, Orina: aumenta valores de metadrenalina y ác. úrico; falsos + en determinación de ác. 5-hidroxiindolacético en pruebas con el reactivo nitrosonaftol. Aumenta tiempo de protrombina. Suspender 3 días antes de pruebas de función pancreática mediante bentiromida.
TOXICIDAD Y SOBREDOSIFICACIÓN:	Hidrocodona No se han realizado estudios adecuados en animales para determinar si la hidrocodona tiene un potencial de carcinogénesis, mutagénesis, o alteraciones de la fertilidad. Acetaminofén El fallo hepático puede producir muerte. Antídoto: N-acetilcisteína; adm.: dosis de ataque: 150 mg/kg IV lenta, o diluidos en 200 ml de dextrosa 5% durante 15 min;

	mantenimiento: 50 mg/kg en 500 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 4 h, seguido de 100 mg/kg en 1.000 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 16 h. En niños, ajustar volumen de dextrosa 5% según edad y peso para evitar congestión vascular pulmonar. Interrumpir cuando los niveles hemáticos de paracetamol sean < 200 mcg/ml. Efectividad máx. del antídoto antes de 4 h desde la intoxicación; ineficaz a partir de 15 h. - Oral: administrar N-acetilcisteína antes de 10 h. Ads., inicial, 140 mg/kg + 17 dosis de 70 mg/kg, una cada 4 h. Diluir cada dosis al 5% en bebida de cola, zumo de naranja o agua. En soluciones para perfusión: anomalías fetales por sobredosis (posible afectación fetal en el contexto de la sobredosis materna de paracetamol).

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Úsese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	90 plegadizas por corrugado No. 4
ARRUME:	Organice 8 corrugados por piso, y apile máximo hasta 6 pisos

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TECNICA NODOLPLUS®

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-052

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	01	Creación del documento.	05/10/2020

LABORATORIOS LEGRAND S.A.

FICHA TÉCNICA
DOLOFF® 7,5-325 TABLETAS RECUBIERTAS
USO INSTITUCIONAL

F261 Ed.06

1. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

EMPRESA:	DIRECCIÓN	CIUDAD	TELÉFONO	PAGINA WEB
LABORATORIOS LEGRAND S.A.	Carrera 19a 90 -13 Of 901	Bogotá	(571) 6185855	www.laboratorioslegrand.com

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN
Bitartrato de hidrocodona + acetaminofén	DOLOFF® 7,5-325	Bitartrato de hidrocodona + acetaminofén	7,5 mg + 325 mg

FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO		REGISTRO SANITARIO	VIGENCIA
	Código	Descripción		
Tabletas recubiertas	LPT39795	DOLOFF® 7,5-325 x 10 tabs rec U-I	INVIMA 2021M-0016560-R1	2026/09/23

VIDA ÚTIL	MODALIDAD DE REGISTRO	CÓDIGO ATC (nivel IV)	DESCRIPCIÓN ATC	MEDICAMENTO CONTROLADO	MEDICAMENTO ESENCIAL	PBS
2 años	Importar, semielaborar y vender	N02AA59	Alcaloides naturales del opio	NO	NO	NO

3. PRESENTACIONES

TIPO DE PRESENTACIÓN	PRESENTACIÓN	CANTIDAD POR UND MÍNIMA	CÓDIGO CUM	CÓDIGO DE BARRAS (EAN-13)
Uso institucional	Caja x 1 blister x 10 tabs rec	1	20087738 02	7 704039 117953

4. FABRICANTE

FABRICANTE
LABORATORIOS LEGRAND S.A

5. INFORMACIÓN ENVASE

TIPO DE MATERIAL	UNIDOSIS	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
1 blister x 10 tabletas	Si	78 mm	60 mm	10 mm

6. INFORMACIÓN EMPAQUE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón Cartulina		Caja plegadiza		
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MAXIMA DE EMPAQUE	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
1 blister x 10 tabletas	1	85 mm	14 mm	63 mm

7. INFORMACIÓN DE EMBALAJE

TIPO DE MATERIAL	CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón	Corrugado		
CANTIDAD MÁXIMA A EMBALAR	DIMENSIONES		
	LARGO	ANCHO	ALTO
460 und	479 mm	330 mm	276 mm

8. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

CONDICIONES DEL ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD DE USO
Almacenar a temperatura inferior a 30 °C en el envase y empaque original.	N.A.

ELABORÓ:	Carolina Torres	**REVISÓ:**	Antonio Manrique	**APROBÓ:**	Erika Galleguillos
FECHA:	16-09-2022	**FECHA:**	16-09-2022	**FECHA:**	16-09-2022

Fecha emisión: 23/08/2018

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ACETAMINOFEN 500 mg TAB - AMG

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	ACETAMINOFEN 500 mg
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2023M-0002317-R3
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	21.06.2028
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	AMERICAN GENERICS S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	N/A
TIPO REGISTRO:	IMPORTAR, SEMIELABORAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO. LTD./LAFRANCOL S.A.S./ HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO. LTD./LAFRANCOL S.A.S./ HEBEI JIHENG PHARMACEUTICAL CO. LTD./LAFRANCOL S.A.S./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA LIBRE
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	Medicamento esencial

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	TABLETA
VIDA ÚTIL:	DOS (2) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENESE A NO MAS DE 30°C en su envase y empaque original.
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CJA x 100 UND BLISTER PVC INCOLORO/P.ALU CJA x 2 UND BLISTER PVC INCOL/P.ALUM MM CJA x 20 UND BLISTER PVC INCOLORO/P.ALUM CJA x 300 UND BLISTER PVC INCOLORO/P.AL CJA x 50 UND BLISTER PVC INCOLORO/P.ALUM
MUESTRA MÉDICA:	N/A
EMBALAJE:	De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ANALGÉSICO, ANTIPIRÉTICO

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PREVIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA O RENAL, DEBE EXISTIR UNA EVALUACIÓN MÉDICA ANTES DE TOMAR ESTE MEDICAMENTO QUE CONTIENE ACETAMINOFÉN. SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN, CONSULTE A SU MÉDICO. MANTÉNGASE EL PRODUCTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONTRAINDICACIONES: NO USE EL PRODUCTO SI USTED ES ALÉRGICO AL ACETAMINOFÉN O A LOS OTROS INGREDIENTES DEL PRODUCTO.

POSOLOGÍA:

SE ADMINISTRA POR VIA ORAL. EL ESQUEMA POSOLOGICO CON ACETAMINOFEN NO DEBERA SUPERAR LOS 3g POR DIA, REPARTIDAS EN CONCENTRACIONES QUE NO PROPORCIONEN MAS DE 500mg POR TOMA. PARA LOS NIÑOS LA DOSIS NO DEBE SUPERAR LOS 40mg/kg POR DIA, REPARTIDO EN CONCENTRACIONES QUE NO PROPORCIONEN MAS DE 10mg/kg POR TOMA. CUANDO EL NIÑO REQUIERA UNA DOSIS CADA 4 HORAS, LA DOSIS TOTAL POR DIA

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ACETAMINOFEN 500 mg TAB - AMG

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

	PUEDE SER HASTA LOS 60mg/kg, SIN SUPERAR LA MISMA. NO EXCEDER LA DOSIS DIARIA RECOMENDADA. NO DEBE SER USADO CON OTROS PRODUCTOS QUE CONTIENEN PARACETAMOL.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	ANALGESICOS
CÓDIGO ATC:	N02BE01
TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

FICHA TECNICA DE PRODUCTO
CYCLOFEM INYECTABLE



Registro Sanitario	**INVIMA 2007M-006325-R1** **(en renovación)**
Denominación Común Internacional	**Cipionato de Estradiol** **Acetato de Medroxiprogesterona**
Forma Farmacéutica	Suspensión Inyectable
Vía de Administración	Intramuscular
Composición	Cada Ampolla contiene: Cipionato de Estradiol..... 5 mg Acetato de Medroxiprogesterona..... 25 mg Excipientes C.S.
Indicaciones	Anticonceptivo hormonal parenteral de aplicación mensual
Posología	Según criterio médico.
Contraindicaciones	Historia de trastornos tromboembolíticos, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, ictericia, hepatopatia, tumores hepaticos, carcinoma de mama, neoplasias estrogeno dependientes, hiperplasia endometrial o sangrado vaginal no diagnosticado, embarazo e hiperliproteinemia
Presentaciones Comerciales	**Comercial:** Caja por una ampolla de 1 mL con jeringa y aguja desechable **Institucional:** Caja por 50 ampollas
Condiciones de almacenamiento	**CYCLOFEM** debe almacenarse a temperatura no mayor de 30°C, fuera del alcance de los niños. No utilice **CYCLOFEM** después de la fecha de vencimiento impresa en los blíster y cajas.
Disposición de Residuos	Ningún medicamento debe tirarse por desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita o que estén vencidos en los puntos azules. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.
Fabricado por:	**Productos Científicos S.A. De C.V.** México D.F., México
Importado y distribuido por:	**Asociación PROFAMILIA** Bogotá D.C., Colombia

Q.F. OSCAR FERNANDO TUTA CAIPA
Coordinador de Investigación y Desarrollo
Asociación PROFAMILIA

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

DEPO-PROVERA 150 mg / 3 ml SUSPENSION PARENTERAL - Caja con un vial de vidrio tipo I x 3 ml

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2019M-013708-R3	**Concentración:**	150 mg / 3 ml
Activo:	Medroxiprogesterona acetato	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	3/27/2024	**Clasificacion:**	Farmaceutico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Pfizer Manufacturing Belgium N.V (North Aseptic area) - Puurs, Bélgica		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Suspensión inyectable	**Via de Administración:**	Intramuscular
Material Envase:	Vial de vidrio tipo I	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	G03AC06
Código CUM:	000042163-01		
Condiciones Almacenamiento:	Almacénese a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja con un vial de vidrio tipo I x 3 ml

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario		**Codigo Pfizer:**	F000069415
Largo (mm):	33.0		
Alto (mm):	73.0		
Ancho (mm):	34.0		
Peso (gramos):	10.9		
Codigo de Barras EAN 13:	3000902750444		
Sub - Empaque			
Largo (mm):	27.0		
Alto (mm):	54.0		
Ancho (mm):	27.0		
Peso (gramos):	13.3		
Corrugado			
Largo (mm):	395.0		
Alto (mm):	245.0		
Ancho (mm):	396.0		
Peso (gramos):	7748.0		
Codigo de Barras EAN 14:	17703283405448		

Otros:

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	ACETAZOLAMIDA 250 mg TAB CJAx30 UND CIAL		
Molécula y concentración :	ACETAZOLAMIDA 250 mg		
Forma Farmaceutica :	TABLETA		
Presentación :	CAJA X 30 UND		
Código Interno Procaps :	300000624		
Fabricante :	PROCAPS S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19973358-2		
Código IUM :	N.A		
No. Registro :	INVIMA 2023M-0007696-R1	**Vence :** 09.10.2028	
Vida útil del producto:	2 años		
EAN 13 :	7703153021993	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004902900		

ENVASE	**Tipo :**	BLISTER
	Material :	BLISTER ALUMINIO/PVC
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 BLISTER X 10 UND

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 30 UND
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 83 +- 1 mm; ANCHO: 51 +- 1 mm; ALTO: 24 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	5.221 G
	Peso neto :	25.017 G
	Peso Bruto :	30.238 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	210
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 450 +- 3 mm; ANCHO: 358 +- 3 mm; ALTO: 156 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	S01EC01
Sistema Orgánico :	ORGANOS DE LOS SENTIDOS
Grupo Farmacológico :	OFTALMOLOGICOS
Subgrupo Farmacológico :	PREPARADOS CONTRA EL GLAUCOMA Y MIOTICOS
Subgrupo Químico :	INHIBIDORES DE LA ANHIDRASA CARBONICA
Via de administración :	ORAL
Indicaciones	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE GLAUCOMA CRÓNICO SIMPLE (DE ANGULO ABIERTO), GLAUCOMA SECUNDARIO Y PREOPERATORIAMENTE EN GLUCOMA AGUDO DE ÁNGULO CERRADO.
ContraIndicaciones y Advertencias	PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO, INSUFICIENCIA HEPÁTICA O RENAL, DÉPLECIÓN DE SODIO O POTASIO, ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA, FALLA SUPRARRENAL NO DEBE EMPLEARSE EN GLAUCOMA

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

GARANTIA DE CALIDAD

ESPECIFICACIONES TECNICA DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACION

Rinofluimucil® Solución Nasal

PRODUCTO	: ***Rinofluimucil® Solución Nasal***	**REGISTRO SANITARIO**	:	**INVIMA 2020M-0007038-R1**	
		VIGENCIA	:	**09/24/2025**	
FABRICADO POR	: **Gonher Farmacéutica LTDA**	**TIPO DE REGISTRO**	:	**FABRICAR Y VENDER**	
		FORMA FARMACEUTICA	:	**Solución nasal**	
PRINCIPIO ACTIVO	: Acetilcisteína	**TIEMPO DE VIDA UTIL**	:	**2**	**Años**
CAS (Principio Activo)	: 616-91-1				
		CODIGO ATC	:	**R05CB01**	
CONDICION DE VENTA	: **OTC**	**CODIGO IMS**	:	**R01A9**	

PRESENTACIONES COMERCIALES	**CODIGOS DE BARRAS Y CODIGO CUM**		
	EAN 13	***EAN 14***	***CUM***
Rinofluimucil * 10 mL	770344512002 1	1770344512002 8	19970253 1

PRODUCTO

IMAGEN DEL PRODUCTO



DIMENSIONES DEL EMBALAJE

MATERIAL EMBALAJE:	**ZC-E05**	
ALTO	**23,5**	**cm**
FRENTE	**32**	**cm**
FONDO	**23,3**	**cm**
PESO	**5,44**	**Kg**
No UNIDADES	**100**	**Unds**
Volumen	**0,018**	**m^3**

DIMENSIONES DEL PRODUCTO

MATERIAL EMPAQUE : **Cartulina maule reverso verde**

ALTO	:	**11,5**	cm
FRENTE	:	**4,5**	cm
FONDO	:	**3**	cm
PESO	:	**54,4**	g
VOLUMEN	:	**0,155**	cm^3

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

El producto debe ser almacenado a temperaturas inferiores a los 30° C y humedad relativa inferior al 70% . Almacenar siempre sobre estiba, no exceder la altura de estibado a más de 4 embalajes, estantería separada mínimo 50 cm. de la pared y alejado del techo. Se debe llevar un registro diario del control de humedad y temperatura de las bodegas de almacenamiento.

GARANTIA DE CALIDAD

ESPECIFICACIONES TECNICA DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACION

Rinofluimucil® Solución Nasal

PRODUCTO	**: *Rinofluimucil® Solución Nasal***	**REGISTRO SANITARIO**	**:**	**INVIMA 2020M-0007038-R1**
		VIGENCIA	**:**	**09/24/2025**

DISTRIBUCION

La distribución (venta) y/o surtido de la estantería del local de venta o bodega, debe hacerse considerando las normas ***PEPS: Primero en expirar, primero en salir.***

RIESGOS EN LA MANIPULACION DEL PRODUCTO

ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD: El producto terminado no ofrece ningún riesgo para su manipulación, se recomienda emplear la dotación de seguridad establecida por la ARP, para el tipo de área y labor desempeñada con el producto.

RECOMENDACIONES : No lanzar los embalajes y/o productos para evitar las caídas y rompimientos. Respetar las cantidades recomendadas para estibado, con el fin de conservar los embalajes y estuches. Almacenar siempre garantizando que los estuches con producto queden depositados sobre la base.

MANEJO DE RUPTURAS Y DERRAMES

RUPTURA DE CIERRE y/o ENVASE PRIMARIO: La ruptura del cierre y/o envase primario, imposibilita el uso del producto, por lo tanto se debe retirar la unidad afectada, del área de almacenamiento, adherirle rotulo **ROJO**, trasladar al área de destrucciones e informar al Jefe de Bodega para dar de baja del inventario.

RUPTURA DE ENVASE SECUNDARIO: La ruptura del envase secundario, no imposibilita el uso del producto, siempre y cuando no se vea comprometido el envase primario, por lo tanto se debe informar al Director Técnico (Q.F), para que emita el concepto técnico y determine destino final del producto.

DERRAME: Cuando se presente derrame total o parcial del contenido del producto, se deben aplicar todas las medidas de seguridad establecidas: uso de protección personal: bata, gorro, tapabocas, gafas y guantes, además del uso de paletas de recolección, material absorbente, bolsas para recolección, rótulos de identificación y canecas para recolección de desechos. En caso de contacto directo con: piel, ojos: lavar con abundante agua.

AREAS EXPUESTAS A DERRAMES: Luego de recoger el producto vertido, lavar el área afectada con abundante agua y jabón. Drenar el exceso de agua y secar para evitar los accidentes.

INTOXICACIONES

En caso de intoxicación, por favor llevar a la persona a un centro hospitalario, llevando la ficha de seguridad del principio activo, que adjuntamos a este documentos, como guía para el medico tratante.

ALISTAMIENTO Y TRANSPORTE

ALISTAMIENTO*:* Embalar los productos en forma ordenada y garantizando que los productos líquidos queden siempre colocados sobre la base del frasco, identificar los embalajes que contienen material de vidrio, con rotulo de frágil, no exceder el peso recomendado por tamaño de corrugado, colocar en el embalaje el relleno de protección necesario. ***TRANSPORTE:*** Respetar las normas y procedimientos establecidas para el transporte de medicamentos.

POLITICAS DE DEVOLUCION

Toda devolución de producto debe ser recibida por un representante de Zambon Colombia S.A., no se aceptan devoluciones que lleguen a nuestras bodegas sin el formato de devolución diligenciado y firmado por un representante del cliente y nuestro Ejecutivo de Cuenta.

Zambon Colombia S.A, no acepta devoluciones de producto por deterioros causados en la manipulación y/o almacenamiento inadecuado en las instalaciones del cliente.

Zambon Colombia S.A no acepta productos devueltos por desviaciones de Calidad detectadas en el momento de la recepción del producto por parte del cliente y que no hayan sido notificadas por escrito dentro de las 24 horas siguientes a la recepción del producto al correo electrónico: *servicioalcliente@zamboncolombia.com*

DESTRUCCION DE PRODUCTOS NO ACEPTADOS PARA NOTA CREDITO

Zambon Colombia S.A, como parte del servicio al cliente, recogerá los productos no aptos para el consumo y que no cumplan con los criterios de devolución para aceptación de Notas Crédito y los enviará a destrucción de acuerdo a las normas vigentes establecidas en las BPMv, sin que esto implique reconocimiento para Nota Crédito.

REPORTES DE FARMACOVIGILANCIA

Para la recepción de reportes de farmacovigilancia Zambon Colombia S.A. ha dispuesto la línea gratuita *018000975981* y el correo electrónico *progfarmacovigilancia@zamboncolombia.com*

GARANTIA DE CALIDAD

ESPECIFICACIONES TECNICA DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACION

Fluimucil ®

PRODUCTO	**:** ***Fluimucil ®***	**REGISTRO SANITARIO**	**:**	**INVIMA 2015M-0002925-R1**	
		VIGENCIA	**:**	**02/18/2020**	**EN RENOVACION**
FABRICADO POR	**: Viteco S.A.**	**TIPO DE REGISTRO**	**:**	**FABRICAR Y VENDER**	
		FORMA FARMACEUTICA	**:**	**Solución Inyectable**	
PRINCIPIO ACTIVO	**:** N-acetilcisteína	**TIEMPO DE VIDA UTIL**	**:**	**4**	**Años**
CAS (Principio Activo)	**:** 616-91-1				
		CODIGO ATC	**:**	**V03AB23**	
CONDICION DE VENTA	**: RX**	**CODIGO IMS**	**:**	**R05C0**	

	CODIGOS DE BARRAS Y CODIGO CUM		
PRESENTACIONES COMERCIALES	***EAN 13***	***EAN 14***	***CUM***
Fluimucil 300 mg/3 mL Inyectable	7703445030016	17703445030013	19940454 1

PRODUCTO

IMAGEN DEL PRODUCTO



DIMENSIONES DEL EMBALAJE

MATERIAL EMBALAJE	**:**	**ZC-E02**
ALTO		**27,2 cm**
FRENTE		**34,5 cm**
FONDO		**28,5 cm**
PESO		**6,74 Kg**
No UNIDADES		**156 Unds**
Volumen		**0,027 m^3**

DIMENSIONES DEL PRODUCTO

MATERIAL EMPAQUE	**:**	**Cartulina maule reverso verde**	
ALTO	**:**	**7,6**	cm
FRENTE	**:**	**10,2**	cm
FONDO	**:**	**1,7**	cm
PESO	**:**	**43,2**	g
VOLUMEN	**:**	**0,132**	cm^3

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

El producto debe ser almacenado a temperaturas inferiores a los 30° C y humedad relativa inferior al 70% . Almacenar siempre sobre estiba, no exceder la altura de estibado a más de 4 embalajes, estantería separada mínimo 50 cm. de la pared y alejado del techo. Se debe llevar un registro diario del control de humedad y temperatura de las bodegas de almacenamiento.

	GARANTIA DE CALIDAD **ESPECIFICACIONES TECNICA DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACION** ***Fluimucil ®***	

PRODUCTO	**: *Fluimucil ®***	**REGISTRO SANITARIO**	**:**	**INVIMA 2015M-0002925-R1**
		VIGENCIA	**:**	**02/18/2020** **EN RENOVACION**

DISTRIBUCION

La distribución (venta) y/o surtido de la estantería del local de venta o bodega, debe hacerse considerando las normas ***PEPS: Primero en expirar, primero en salir.***

RIESGOS EN LA MANIPULACION DEL PRODUCTO

ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD: El producto terminado no ofrece ningún riesgo para su manipulación, se recomienda emplear la dotación de seguridad establecida por la ARP, para el tipo de área y labor desempeñada con el producto.

RECOMENDACIONES : No lanzar los embalajes y/o productos para evitar las caídas y rompimientos. Respetar las cantidades recomendadas para estibado, con el fin de conservar los embalajes y estuches. Almacenar siempre garantizando que los estuches con producto queden depositados sobre la base.

MANEJO DE RUPTURAS Y DERRAMES

RUPTURA DE CIERRE y/o ENVASE PRIMARIO: La ruptura del cierre y/o envase primario, imposibilita el uso del producto, por lo tanto se debe retirar la unidad afectada, del área de almacenamiento, adherirle rotulo **ROJO**, trasladar al área de destrucciones e informar al Jefe de Bodega para dar de baja del inventario.

RUPTURA DE ENVASE SECUNDARIO: La ruptura del envase secundario, no imposibilita el uso del producto, siempre y cuando no se vea comprometido el envase primario, por lo tanto se debe informar al Director Técnico (Q.F), para que emita el concepto técnico y determine destino final del producto.

DERRAME: Cuando se presente derrame total o parcial del contenido del producto, se deben aplicar todas las medidas de seguridad establecidas: uso de protección personal: bata, gorro, tapabocas, gafas y guantes, además del uso de paletas de recolección, material absorbente, bolsas para recolección, rótulos de identificación y canecas para recolección de desechos. En caso de contacto directo con: piel, ojos: lavar con abundante agua.

AREAS EXPUESTAS A DERRAMES: Luego de recoger el producto vertido, lavar el área afectada con abundante agua y jabón. Drenar el exceso de agua y secar para evitar los accidentes.

INTOXICACIONES

En caso de intoxicación, por favor llevar a la persona a un centro hospitalario, llevando la ficha de seguridad del principio activo, que adjuntamos a este documentos, como guía para el medico tratante

ALISTAMIENTO Y TRANSPORTE

ALISTAMIENTO*:* Embalar los productos en forma ordenada y garantizando que los productos líquidos queden siempre colocados sobre la base del frasco, identificar los embalajes que contienen material de vidrio, con rotulo de frágil, no exceder el peso recomendado por tamaño de corrugado, colocar en el embalaje el relleno de protección necesario. ***TRANSPORTE:*** Respetar las normas y procedimientos establecidas para el transporte de medicamentos.

POLITICAS DE DEVOLUCION

Toda devolución de producto debe ser recibida por un representante de Zambon Colombia S.A., no se aceptan devoluciones que lleguen a nuestras bodegas sin el formato de devolución diligenciado y firmado por un representante del cliente y nuestro Ejecutivo de Cuenta.

Zambon Colombia S.A, no acepta devoluciones de producto por deterioros causados en la manipulación y/o almacenamiento inadecuado en las instalaciones del cliente.

Zambon Colombia S.A no acepta productos devueltos por desviaciones de Calidad detectadas en el momento de la recepción del producto por parte del cliente y que no hayan sido notificadas por escrito dentro de las 24 horas siguientes a la recepción del producto al correo electrónico: *servicioalcliente@zamboncolombia.com*

DESTRUCCION DE PRODUCTOS NO ACEPTADOS PARA NOTA CREDITO

Zambon Colombia S.A, como parte del servicio al cliente, recogerá los productos no aptos para el consumo y que no cumplan con los criterios de devolución para aceptación de Notas Crédito y los enviará a destrucción de acuerdo a las normas vigentes establecidas en las BPMv, sin que esto implique reconocimiento para Nota Crédito.

REPORTES DE FARMACOVIGILANCIA

Para la recepción de reportes de farmacovigilancia Zambon Colombia S.A. ha dispuesto la línea gratuita *018000975981* y el correo electrónico *progfarmacovigilancia@zamboncolombia.com*

Oftalmo Química S.A.	ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO OQ - MIOT	
CODIGO : ESP - 002 REVISION : 010	FECHA DE APLICACION : 02/2011 FECHA DE REVISION : 02/2014	PAGINA 1 DE 1

Nombre Comercial	:	OQ - MIOT
Nombre Genérico	:	Acetilcolina Cloruro
Registro Sanitario	:	INVIMA 2009 M - 009780 - R2
Vida útil	:	2 AÑOS

ESPECIFICACIONES

1. Apariencia		
- Sin reconstituir	:	Tapón o taco homogéneo blanco
- Reconstituido	:	Solución acuosa limpida, libre de particulas en suspensión.
2. Identidad	:	Formación de precipitado blanco por adición de solución de Nitrato de Plata
3. Volumen reconstituido	:	2,0 mL
4. Valor de acidez	:	Máximo 0.5 mL de NaOH 0.01 N
5. Agua	:	Máximo 2.0 %
6. Esterilidad	:	Producto estéril
7. Apirógeno	:	Pirógenos
8. Contenido		
Acetilcolina Cloruro	:	18.0 - 23.0 mg/vial (90.0 – 115 %)

OFTALMOQUIMICA
APROBADO

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genérico:	ACIDO ACETIL SALICÍLICO
Nombre Comercial:	ACIDO ACETILSALICILICO 100 MG
Concentración:	100 MG
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	Ácido 2-(acetiloxi)-benzoico
Formula Molecular:	$C_9H_8O_4$
Peso Molecular:	180,16 g/mol
No de CAS:	50-78-2
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INDICACIONES: ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO.
Contraindicaciones:	ACTA NO. 02 DE 2021 SEM NUMERAL 3.1.9.23. NUEVAS CONTRAINDICACIONES DADO EL EFECTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS), QUE APARECE A DOSIS MUY BAJAS Y PERSISTE DURANTE VARIOS DÍAS, EL PACIENTE DEBE SER ADVERTIDO DEL RIESGO DE HEMORRAGIA QUE PODRÍA OCURRIR INCLUSO EN EL CASO DE UNA CIRUGÍA MENOR (P. EJ. EXTRACCIÓN DENTAL). DEBE EVALUARSE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTES DE LA CIRUGÍA EN CADA CASO INDIVIDUAL. SE HA OBSERVADO SÍNDROME DE REYE, UNA ENFERMEDAD MUY POCO FRECUENTE, PERO MORTAL, EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON SIGNOS DE INFECCIONES VIRALES (ESPECIALMENTE LA VARICELA Y LOS EPISODIOS DE TIPO GRIPAL) Y QUE ESTÁN RECIBIENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. EN CONSECUENCIA, EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SE DEBE ADMINISTRAR EN ESTOS NIÑOS Y ADOLESCENTES SOLO DESPUÉS DE OBTENER ASESORAMIENTO MÉDICO; CUANDO OTRAS ACCIONES HAN FRACASADO. EN CASO DE VÓMITOS PERSISTENTES, LA INSUFICIENCIA DEL CONOCIMIENTO O COMPORTAMIENTO ANÓMALO, EL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SE DEBE INTERRUMPIR. EL ALCOHOL PUEDE INCREMENTAR EL RIESGO DE DAÑO GASTROINTESTINAL CUANDO SE TOMA JUNTO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. POR LO TANTO EN PACIENTES QUE TOMAN ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, EL ALCOHOL DEBE UTILIZARSE CON PRECAUCIÓN. LA UTILIZACIÓN DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN PACIENTES QUE CONSUMEN HABITUALMENTE ALCOHOL (TRES O MÁS BEBIDAS ALCOHÓLICAS AL DÍA) PUEDE PROVOCAR HEMORRAGIA GÁSTRICA. EL ALCOHOL INCREMENTA LOS EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, Y ES UN FACTOR DESENCADENANTE EN LA IRRITACIÓN CRÓNICA PRODUCIDA POR ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. EL TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS SE ASOCIA CON LA APARICIÓN DE HEMORRAGIA, ULCERACIÓN Y PERFORACIÓN DEL TRAMO DIGESTIVO ALTO. ESTOS EPISODIOS PUEDEN APARECER EN CUALQUIER MOMENTO A LO LARGO DEL TRATAMIENTO, SIN SÍNTOMAS PREVIOS Y EN PACIENTES SIN ANTECEDENTES DE TRASTORNOS GÁSTRICOS. EL RIESGO AUMENTA CON LA DOSIS, EN PACIENTES ANCIANOS Y EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ÚLCERA GÁSTRICA, ESPECIALMENTE SI SE COMPLICÓ CON HEMORRAGIA O PERFORACIÓN. SE DEBE DE ADVERTIR DE ESTOS RIESGOS A LOS PACIENTES, INSTRUYÉNDOLES DE QUE ACUDAN A SU MÉDICO EN CASO DE APARICIÓN DE MELENAS, HEMATEMESIS, ASTENIA ACUSADA O CUALQUIER OTRO SIGNO O SÍNTOMA SUGERENTE DE HEMORRAGIA GÁSTRICA. SI APARECE CUALQUIERA DE ESTOS EPISODIOS, EL TRATAMIENTO DEBE DE INTERRUMPIRSE INMEDIATAMENTE. SIEMPRE QUE SEA POSIBLE DEBERÁ EVITARSE EL TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS QUE PUEDAN AUMENTAR EL RIESGO DE HEMORRAGIAS, ESPECIALMENTE DIGESTIVAS ALTAS, TALES COMO CORTICOIDES, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS, ANTIDEPRESIVOS DEL TIPO INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA, ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, ANTICOAGULANTES. EN EL CASO DE QUE SE JUZGUE NECESARIO EL TRATAMIENTO CONCOMITANTE, ÉSTE DEBERÁ REALIZARSE CON PRECAUCIÓN, ADVIRTIENDO AL PACIENTE DE POSIBLES SIGNOS Y SÍNTOMAS (MELENAS, HEMATEMESIS, HIPOTENSIÓN, SUDORACIÓN FRÍA, DOLOR ABDOMINAL, MAREOS) ASÍ COMO LA NECESIDAD DE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO Y ACUDIR INMEDIATAMENTE AL MÉDICO. ESTE MEDICAMENTO CONTIENE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. OTROS MEDICAMENTOS TAMBIÉN LO CONTIENEN. NO LOS COMBINE, PARA NO SUPERAR LA DOSIS DIARIA RECOMENDADA. EN CASO DE COMBINACIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS, PARA EVITAR UN RIESGO DE SOBREDOSIS, VERIFIQUE LA AUSENCIA DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA COMPOSICIÓN DE OTROS MEDICAMENTOS. ADEMÁS, ESTE MEDICAMENTO DEBERÁ ADMINISTRARSE BAJO ESTRECHA SUPERVISIÒN MÉDICA EN CASO DE: - HIPERSENSIBILIDAD A OTROS ANTIINFLAMATORIOS/ANTIRREUMÁTICOS, - DEFICIENCIA DE GLUCOSA?6?FOSFATO DESHIDROGENASA DEBIDO AL RIESGO DE HEMÓLISIS - ANTECEDENTES DE ÚLCERA GASTRODUODENAL, HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL O GASTRITIS. ESTOS INDIVIDUOS PUEDEN ESTAR RELACIONADA CON UNA ALERGIA A LOS MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. EN ESTE CASO, ESTE MEDICAMENTO ESTÁ CONTRAINDICADO. - METRORRAGIA O MENORRAGIA (RIESGO DE AUMENTO DE LA CANTIDAD Y DURACIÓN DE MENSTRUACIÓN). - INSUFICIENCIA RENAL (EN INSUFICIENCIA RENAL GRAVE ESTÁ CONTRAINDICADO). - PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA LEVE Y MODERADA (LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE ES CONTRAINDICACIÓN). - URTICARIA, - RINITIS, - HIPERTENSIÓN ARTERIAL. EL USO REGULAR DE ANALGÉSICOS, ESPECIALMENTE CUANDO SE COMBINAN ENTRE ELLOS, PUEDE OCASIONAR DAÑO RENAL PERSISTENTE CON RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL. SE RECOMIENDA PRECAUCIÓN EN ANCIANOS, SOBRE TODO CON INSUFICIENCIA RENAL, O QUE PRESENTEN NIVELES PLASMÁTICOS DE ALBÚMINA REDUCIDOS, DEBIDO AL RIESGO DE UNA TOXICIDAD ELEVADA. DEBE EVITARSE EL TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON LEVOTIROXINA Y SALICILATOS. NO DEBE DE ADMINISTRARSE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO SISTEMÁTICAMENTE COMO PREVENTIVO DE LAS POSIBLES MOLESTIAS ORIGINADAS POR VACUNACIONES. LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO ESTÁ DESACONSEJADA EN CASO DE GOTA. PARA EL ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO S 500 MG/DÍA: HAY ALGUNA EVIDENCIA DE QUE MEDICAMENTOS QUE INHIBEN LA SÍNTESIS DE CICLO?OXIGENASA ¿PROSTAGLANDINA PUEDAN CAUSAR ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD POR UN EFECTO EN LA OVULACIÓN. ESTO ES REVERSIBLE CON LA RETIRADA DEL TRATAMIENTO. EN PACIENTES QUE TOMAN AINES, INCLUIDOS EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y EL ACETILSALICILATO DE LISINA, Y NICORANDIL DE FORMA CONCOMITANTE, EXISTE UN MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES GRAVES TALES COMO ULCERACIÓN GASTROINTESTINAL, PERFORACIÓN Y HEMORRAGIA. EL USO DE ESTE PRODUCTO NO SE RECOMIENDA CUANDO ESTÁ EN PERIODO DE LACTANCIA EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MODIFICA EL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO (EN LAS DOSIS DE LOS ANALGÉSICOS, EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO AUMENTA EL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO POR LA INHIBICIÓN DE LA EXCRECIÓN DE ÁCIDO ÚRICO: EN LAS DOSIS USADAS EN REUMATOLOGÍA, EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO TIENE UN ESTUDIO URICOSÚRICO). ENMASCARAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE LAS INFECCIONES SUBYACENTES EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PUEDE ENMASCARAR LOS SÍNTOMAS DE LA INFECCIÓN, LO QUE PUEDE CONDUCIR A UN RETRASO EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO ADECUADO Y, POR LO TANTO, EMPEORAR EL RESULTADO DE LA INFECCIÓN. ESTO SE HA OBSERVADO EN LA NEUMONÍA ADQUIRIDA POR LA COMUNIDAD BACTERIANA Y EN LAS COMPLICACIONES BACTERIANAS DE LA VARICELA. CUANDO SE ADMINISTRA ÁCIDO ACETILSALICÍLICO PARA LA FIEBRE O EL ALIVIO DEL DOLOR EN RELACIÓN CON LA INFECCIÓN, SE ACONSEJA LA SUPERVISIÓN DE LA INFECCIÓN. EN ENTORNOS NO HOSPITALARIOS, EL PACIENTE DEBE CONSULTAR A UN MÉDICO SI LOS SÍNTOMAS PERSISTEN O EMPEORAN ADVERTENCIA SOBRE EXCIPIENTES ESTE MEDICAMENTO PUEDE PRODUCIR REACCIONES ALÉRGICAS PORQUE CONTIENE COLOR AMARILLO FD&C NO. 6 (AMARILLO ANARANJADO S). PUEDE PROVOCAR ASMA, ESPECIALMENTE EN PACIENTES ALÉRGICOS AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2013M-0002447-R1
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	5/11/2018 (En tramite renov)
Código ATC:	N02BA01
Presentación Comercial:	CAJA POR 900 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO PVC/PVDC TRANSPARENTE INCOLORO POR 30 TABLETAS CADA UNO.
Código CUM:	019936296-11
Vida Útil:	24 MESES
Condición de Venta:	SIN FORMULA FACULTATIVA
Código de Barras:	7705959880361
Elaborado por: Fecha:	Susan Moreno 28/07/2023

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01035
	VITAMINA C	VERSIÓN: 06
		VIGENTE DESDE: 2025-02-14

Nombre Genérico:	Ácido Ascórbico	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Vitamina C	Consérvese a temperaturas no mayores a 30 °C, en el envase y empaque originales.	
Clase Terapéutica:	Suplemento Vitamínico		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta	Cada tableta contiene: Ácido Ascórbico 500 mg	Oral	2 años	INVIMA 2022M-006894-R4	A11GA01
Solución	Cada mL contiene: Ácido Ascórbico y Ascorbato de sodio 100 mg.	Oral	2 años	INVIMA 2020M-007156-R3	
Solución inyectable	Cada ampolla de 5 mL de solución inyectable contiene: Vitamina C grado inyectable 500 mg.	Intravenoso.	2 años	INVIMA 2022M-0020846	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tableta	000054932-01	N.R.	PT01035A	Blister x 10 tabletas	7702184110355	Caja x 250 tabletas	7702184010358	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 38 cajas	47702184010356
Solución Oral	000021740-04	N.R.	PT02082R	Envase plástico x 30mL	7702184020821	Caja x 1 Unidad	7702184020821	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 216 Cajas	27702184020825
Solución inyectable	020219031-05	1A1011511008104	PT03078A	Ampollas de vidrio ámbar x 5 mL	7702184030776	Caja x 10 ampollas	7702184030783	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 108 Cajas	17702184030780

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01035
	VITAMINA C	VERSIÓN: 06
		VIGENTE DESDE: 2025-02-14

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CÓODIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tableta (Referencia en agotamiento)	000054932-01	N.R.	PT01035I	Blister x 10 tabletas	7702184110355	Caja x 250 tabletas	7702184010358	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 38 cajas	47702184010356
Tableta (Referencia en lanzamiento)	000054932-01	N.R.	PT04076I	Blister x 10 tabletas	7702184040850	Caja x 250 tabletas	7702184040768	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 38 cajas	17702184040765
Solución Oral (Referencia en agotamiento)	000021740-03	N.R.	PT02082I	Envase plástico x 30mL	N.A.	N.A.	7702184020821	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 252 envases	37702184020822
Solución Oral (Referencia en lanzamiento)	000021740-03	N.R.	PT05034I	Envase plástico x 30mL	N.A.	N.A.	7702184050347	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 252 envases	17702184050344
Solución inyectable	020219031-05	1A101151100 8104	PT03078I	Ampollas de vidrio ámbar x 5 mL	7702184030776	Caja x 10 ampollas	7702184030783	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 108 Cajas	17702184030780

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Vitamina C 500 mg Caja x 250 Tabletas	99	169	42	180	245	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	494	331	6.8	9.8
Vitamina C Gotas 100mg/mL Envase x 30 mL con caja	106	31	33	38	53.9	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	245	322	8.2	12.1
Vitamina C Gotas 100mg/mL Envase x 30 mL sin caja	100	26	26	38	50.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	245	322	9.6	13.2
Vitamina C Inyectable 500 mg / 5 mL Caja x 10 Ampollas	84	111	36	53.4	114.3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	275	308	516	5.8	12.8

**Los datos de peso son datos aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A, la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una copia No controlada

COPIA NO CONTROLADA

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP-01035 L	Se actualiza embalaje de 43 a 38 cajas para la presentación en caja x 250 tabletas y su respectivo código EAN 14, el cual cambia para garantizar que el producto llegue en buen estado al cliente. Se cambia el peso neto y el peso bruto de la caja corrugada para esta presentación.	2016-12-19
LEFP-01035 M	En la forma farmacéutica solución; se actualiza el registro sanitario por renovación de registro. Se eliminó la información de la presentación 50 mL Solución Oral porque salió del portafolio. Se cambia la información de la presentación x 30 mL solución Oral porque cambia de presentación de vidrio a plástico (cambia el código PT, cambian las medidas e imagen) Se incluye en el formato y código IUM Se incluye la presentación institucional para la presentación en tabletas	2021-01-26
LEFP-01035 Versión 01	Se cambia la cantidad de cajas por corrugado	2021-03-23
LEFP-01035 Versión 02	Se actualiza información de la presentación institucional porque se elimina la caja plegadiza para este canal.	2021-05-03
LEFP-01035 Versión 03	Se actualiza el registro sanitario de la vitamina c tabletas por renovación automática. Se actualiza el código del documento, pasa de LEFP a DPFP)	2022-09-21
DPFP-01035 Versión 04	Se corrigen condiciones de almacenamiento Se actualiza fotografías con la presentación de los productos. Se corrigen códigos CUM y dimensiones de los envases de las presentaciones comerciales e institucionales de la ref. Vitamina C gotas Se elimina información de empaque en la ref. Vitamina C gotas institucional. Se corrigen información de embalaje en la ref. Vitamina C gotas institucional. Se agrega información de la ref. Vitamina C solución Inyectable.	2023-08-14
DPFP-01035 Versión 05	Se agrega PT04076I referencia en lanzamiento Institucional Vitamina C 500 mg x 250 Tab y se agrega su imagen. Se agrega PT05034I referencia en lanzamiento Institucional Vitamina C gotas x 30 Ml y se agrega su imagen.	2025-01-14

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01035
	VITAMINA C	VERSIÓN: 06
		VIGENTE DESDE: 2025-02-14

XIOMARA RUBIANO CARMONA	MARIA ALEJANDRA USMA SANCHEZ	LEANDRO ESTEBAN ORTIZ PIEDRAHITA
Elaborado: XIOMARA RUBIANO CARMONA	Revisado: MARIA ALEJANDRA USMA SANCHEZ	Aprobado: LEANDRO ESTEBAN ORTIZ PIEDRAHITA
Cargo: ANALISTA DOCUMENTAL INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2025-01-14	Fecha: 2025-02-04	Fecha: 2025-02-04

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01035
	VITAMINA C	VERSIÓN: 05
		VIGENTE DESDE: 2023-08-17

Nombre Genérico:	Ácido Ascórbico	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Vitamina C	Consérvese a temperaturas no mayores a 30 °C, en el envase y empaque original.	
Clase Terapéutica:	Suplemento Vitamínico		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta	Cada tableta contiene: Ácido Ascórbico 500 mg	Oral	2 años	INVIMA 2022M-006894-R4	A11GA01
Solución	Cada mL contiene: Ácido Ascórbico y Ascorbato de sodio 100 mg.	Oral	2 años	INVIMA 2020M-007156-R3	
Solución inyectable	Cada ampolla de 5 mL de solución inyectable contiene: Vitamina C grado inyectable 500 mg.	Intravenoso.	2 años	INVIMA 2022M-0020846	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tableta	000054932-01	N.A.	PT01035A	Blister x 10 tabletas	7702184110355	Caja x 250 tabletas	7702184010358	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 38 cajas	47702184010356
Solución Oral	000021740-04	N.A	PT02082R	Envase plástico x 30mL	7702184020821	Caja x 1 Unidad	7702184020821	N.A	N.A	Caja Corrugada x 216 Cajas	27702184020825
Solución inyectable	020219031-05	1A1011511008104	PT03078A	Ampollas de vidrio ámbar x 5 mL	7702184030776	Caja x 10 ampollas	7702184030783	N.A	N.A	Caja Corrugada x 108 Cajas	17702184030780

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01035
	VITAMINA C	VERSIÓN: 05
		VIGENTE DESDE: 2023-08-17

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CÓODIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tableta	000054932-01	N.A.	PT01035I	Blister x 10 tabletas	7702184110355	Caja x 250 tabletas	7702184010358	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 38 cajas	47702184010356
Solución Oral	000021740-03	N.A.	PT02082I	Envase plástico x 30mL	7702184020821	N.A.	N.A.	N.A.	N.A	Caja Corrugada x 252 envases	37702184020822
Solución inyectable	020219031-05	1A1011511008104	PT03078I	Ampollas de vidrio ámbar x 5 mL	7702184030776	Caja x 10 ampollas	7702184030783	N.A	N.A	Caja Corrugada x 108 Cajas	17702184030780

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)		
Vitamina C 500 mg Caja x 250 Tabletas	99	170	43	178	237	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	494	331	6.8	9.5
Vitamina C Gotas 100mg/mL Envase x 30 mL CON caja	103	27	27	38	42.7	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	245	322	8.2	9.7
Vitamina C Gotas 100mg/mL Envase x 30 mL SIN caja	100	25	25	38	42	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	245	322	9.6	11
Vitamina C Inyectable 500 mg / 5 mL Caja x 10 Ampollas	84	111	36	53.4	114.3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	275	308	516	5.8	12.8

**Los datos de peso son datos aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A, la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una copia No controlada

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01035
	VITAMINA C	VERSIÓN: 05
		VIGENTE DESDE: 2023-08-17

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP-01035 L	Se actualiza embalaje de 43 a 38 cajas para la presentación en caja x 250 tabletas y su respectivo código EAN 14, el cual cambia para garantizar que el producto llegue en buen estado al cliente. Se cambia el peso neto y el peso bruto de la caja corrugada para esta presentación.	2016-12-19
LEFP-01035 M	En la forma farmacéutica solución; se actualiza el registro sanitario por renovación de registro. Se eliminó la información de la presentación 50 mL Solución Oral porque salió del portafolio. Se cambia la información de la presentación x 30 mL solución Oral porque cambia de presentación de vidrio a plástico (cambia el código PT, cambian las medidas e imagen) Se incluye en el formato y código IUM Se incluye la presentación institucional para la presentación en tabletas	2021-01-26
LEFP-01035 Versión 01	Se cambia la cantidad de cajas por corrugado	2021-03-23
LEFP-01035 Versión 02	Se actualiza información de la presentación institucional porque se elimina la caja plegadiza para este canal.	2021-05-03
LEFP-01035 Versión 03	Se actualiza el registro sanitario de la vitamina c tabletas por renovación automática. Se actualiza el código del documento, pasa de LEFP a DPFP)	2022-09-21
DPFP-01035 Versión 04	Se corrigen condiciones de almacenamiento Se actualiza fotografías con la presentación de los productos. Se corrigen códigos CUM y dimensiones de los envases de las presentaciones comerciales e institucionales de la ref. Vitamina C gotas Se elimina información de empaque en la ref. Vitamina C gotas institucional. Se corrigen información de embalaje en la ref. Vitamina C gotas institucional. Se agrega información de la ref. Vitamina C solución Inyectable.	2023-08-14

SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2023-08-14	Fecha: 2023-08-16	Fecha: 2023-08-16

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida!	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01001
	ÁCIDO FÓLICO	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2023-11-14

Nombre Genérico:	Ácido Fólico	**Condiciones de Almacenamiento**	
Nombre Comercial:	Ácido Fólico	Almacenar a temperaturas no mayores a 30 °C, en el envase y empaque originales.	
Clase Terapéutica:	Antianémico		

Forma farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)	Registro Sanitario	Código ATC
Tabletas	Cada tableta contiene: Ácido Fólico 1 mg	Oral	2 años	INVIMA 2022M-011236-R3 (Colombia) Reg. 20.546-1-05-04 (Ecuador) II-72503/2020 (Bolivia) PF-58696-2020 (Guatemala)	B03BB01
	Cada tableta contiene: Ácido Fólico 5 mg	Oral	2 años	INVIMA 2008 M-010389 R2 (Colombia) Reg. GE120512 (Ecuador) R-82510 (Panamá) II-71818/2019 (Bolivia)	
Solución inyectable	Cada mL contiene: Ácido Fólico 1 mg	Intramuscular, intravenosa y subcutánea	2 años	INVIMA 2023M-000328-R3 (Colombia) Reg. GBE-00095-1-09-05 (Ecuador) PRS-ME-2020-0110 (Republica Dominicana)	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO IUM	CÓDIGO CUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Tabletas x 1mg	N.A.	000035662-07	PT01001A	Envase plástico x 100 tabletas	7702184010013	N.A.	N.A.	Bandeja x 6 envases	47702184010011	Caja Corrugada x 144 envases (24 bandejas)	27702184010017
		000035662-15	PT01353A	Blister x 20 tabletas con precorte para blíster x 10 tabletas	7702184110461	Caja x 20 tabletas	7702184013533	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 840 cajas	17702184013530

COPIA NO CONTROLADA

		000035662-14	PT01191A	Blíster x 20 tabletas con precorte para blíster x 10 tabletas	7702184110461	Caja x 60 tabletas	7702184011911	Paquete x 6 cajas	17702184011918	Caja Corrugada x 528 cajas (88 paquetes)	27702184011915
		000035662-16	PT01192A	Blíster x 10 tabletas	7702184110461	Caja x 300 tabletas	7702184011928	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 129 cajas	17702184011925
Tabletas x 5mg	1F10458 0100010 1	000032623-07	PT01002A	Blíster x 10 tabletas	7702184110027	Caja x 20 tabletas	7702184010020	Paquete x 6 cajas	47702184010028	Caja Corrugada x 864 cajas (144 paquetes)	27702184010024
Solución inyectable	N.A.	000028412-01	PT03001B	Ampolla de vidrio ámbar x 1 mL	7702184130018	Caja x 25 ampollas x 1 mL	7702184030011	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 72 cajas x 25 ampollas	57702184030016

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase – Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque – Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque – Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje – Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tableta x 1 mg	N.A.	000035662-11	PT01269I	Blíster x 10 tabletas	7702184110461	Caja x 1000 tabletas	7702184012697	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 27 cajas	17702184012694
Tabletas x 5mg	1F10458010 00102	000032623-08	PT01118	Blíster x 10 tabletas	7702184110027	Caja x 100 tabletas	7702184011188	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 188 cajas	17702184011185
Solución inyectable	N.A.	000028412-01	PT03001I	Ampolla de vidrio ámbar x 1 mL	7702184130018	Caja x 25 ampollas x 1 mL	7702184030011	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 72 cajas x 25 ampollas	57702184030016

Producto	**Empaque**					**Subempaque**					**Embalaje**				
	Dimensiones (mm)			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (kg)**	**Peso Bruto (kg)**
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Ácido Fólico 1 mg x 20 tabletas	54	64	10	1.26	5.72	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	244	331	494	1.05	5.3
Ácido Fólico 1 mg x 60 tabletas	54	63	18	3.8	12.6	54	63	108	22.7	75.6	244	331	494	2.0	7.0
Ácido Fólico 1 mg x 100 tabletas	84	42	42	6.3	26	84	126	84	38	160	201	324	486	0.9	4
Ácido Fólico 1 mg x 300 tabletas	62	68	54	18.9	50.2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	324	486	2.4	7.0
Ácido Fólico 1 mg x 600 tabletas	63	135	54	37.8	92.5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	2.4	6.5
Ácido Fólico 1 mg x 1000 tabletas	57	105	130	63	150.4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	324	486	1.7	4.5
Ácido Fólico x 5 mg x 20 tabletas	34	77	12	4.1	9.2	35	79	79	24.6	55	224	331	493	3.54	8.3
Ácido Fólico x 5 mg x 100 tabletas	55	78	34	20.5	37.6	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	325	488	4	7.5

COPIA NO CONTROLADA

Ácido Fólico x 1 mL x 25 ampollas	64	90	64	25	91.1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	324	486	1.8	6

NOTA: Los datos de peso son datos aproximados

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada.

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP – 01001 M	Se ingresa presentación x 60, 300 y 600 tabletas en nuevo tamaño del blíster. Se conserva la información de 50, 250, y 500 tabletas, mientras se agotan inventarios. Se actualiza información de cuadros de pesos y dimensiones por cambio del tamaño de la tableta.	2017-11-07
LEFP – 01001 N	Se corrige cambio del CUM de la presentación del Ácido fólico x 5 mg caja x 20 tabletas, por cambio en la información de la página del INVIMA. Se retira información de las presentaciones caja x 50, 250, y 500 tabletas por agotamiento de inventario y salida del portafolio, por implementación de nuevo amaño de blíster.	2018-01-23
LEFP – 01001 O	Se cambia codificación de LEFP a DPFP por solicitud de Gestión Integral Se actualiza según LEMD – 00001-1* Elaboración de documentos. Se cambia la fecha de vencimiento del Ácido fólico x 1 mg de Ecuador de 30 meses a 2 años. Se incluye registro sanitario de Bolivia para el Ácido fólico x 1 mg. Se ingresa registro sanitario de Panamá y Bolivia para el producto Ácido Fólico tab x 5 mg. Se incluye en los códigos de los PT la letra final del ID de pieza. Se ajustan los números de los códigos CUM como aparecen en la página del INVIMA Se agrega al cuadro Institucional la presentación del Ácido fólico iny x 1 mL. Se incluye frase: "Los datos de peso son datos aproximados", debajo del cuadro de dimensiones y pesos	2022-05-12
DPFP-01001 Versión 01	Se actualiza el número de registro sanitario por renovación automática del producto Ácido Fólico tabletas 1 mg Colombia.	2022-09-26
DPFP-01001 Versión 02	Se actualiza fotografía con presentaciones comerciales. Se agrega información de pesos y corrugado de la caja Ácido Fólico de 1 mg x 60 y 1000. Se elimina información de pesos y corrugado de la caja Ácido Fólico de 1 mg x 500 tab. Se ingresa renovación de reg. san. del Ácido fólico inyectable Se ajustan pesos de todos los productos.	2023-07-18

COPIA NO CONTROLADA

	Se ingresa código IUM.	
DPFP-01001 Versión 03	Se actualiza fotografía de productos. Se elimina presentación institucional de Ácido Fólico 1 mg caja x 600 Tab. Se agrega Registro Sanitario de Guatemala en la referencia de ácido fólico de 1mg tabletas. Se agrega el Registro Sanitario de República Dominicana en la referencia de Ácido Fólico 1mg. Solución inyectable. Se agrega nueva presentación de Ácido fólico 1mg x 20 tabletas en la presentación comercial. Se ajusta información del blíster en la presentación de Ácido Fólico 1mg x 60 tabletas. En la presentación de Ácido Fólico de solución inyectable en la presentación comercial e institucional se ajusta el código CUM. Se agrega información de medidas y pesos del Ácido Fólico 1mg x 20 tabletas.	2023-10-27

DANIELA KATHERINE BOLIVAR QUICENO	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: DANIELA KATHERINE BOLIVAR QUICENO	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2023-10-27	Fecha: 2023-11-03	Fecha: 2023-11-03

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	ACIDO FUSIDICO
Nombre Comercial:	ACIDO FUSIDICO CREMA 2%
Concentraciòn:	2%
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	GENFAR S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	ent-16α-Acetoxy-3β-dihydroxy-4β,8β,14α-trimethyl-18-nor-5β,10α-cholesta-(17Z)-17(20),24-dien-21-oic acid hemihydrate
Formula Molecular:	C31H48O6,½H2O
Peso Molecular:	525.7 g/mol
No de CAS:	6990-06-3
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INFECCIONES PRODUCIDAS POR GERMENES SENSIBLES AL ACIDO FUSIDICO.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD AL ACIDO FUSIDICO Y SUS SALES. PACIENTES CON FUNCION HEPATICA DISMINUIDA. PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2017M-005236-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	11/09/2022
Còdigo ATC:	D06AX01
Presentaciòn Comercial:	CAJA CON UN TUBO COLAPSIBLE DE ALUMINIO POR 15 g.
Codigo CUM:	000011697-02
Vida Util:	DOS(2)AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7702605180103
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	28.03.2018

Megalabs
Somos transformar

Cra. 98 No. 25D-10 Bod. 13-14
Centro Empresarial El Dorado
Bogotá, Colombia
t: 601 644 1700

Megalabs Colombia S.A.S.
Nit. 830.133.807-1
www.megalabs.com.co

ACRYLARM GEL X 10 GRS

Clasificación medicamento

Composición CADA 100 GRAMOS DE GEL OFTALMICO CONTIENE ACIDO POLIACRILICO (CARBOPOL 940) 0,2 g.

Datos Clínicos :

Indicaciones Para casos de resequedad ocular y como sustituto lacrimal en todos aquellos casos y situaciones que presenten una deficiente o inapropiada humectación de la superficie ocular.

Posología y forma de administración
Adultos: Aplicar una gota de gel en el fondo de saco conjuntival inferior, 1 a 4 veces al día (dependiendo del trastorno ocular).

Niños y adolescentes hasta la edad de 18 años: La seguridad y la eficacia de este medicamento a la dosis recomendada para adultos se ha establecido por experiencia clínica, pero no hay datos disponibles de estudios clínicos.

Contraindicaciones Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Los usuarios de lentes de contacto no deben aplicarse este medicamento mientras estén usando los lentes.

Precauciones y advertencias Se debe recomendar a los pacientes que esperen 30 minutos después de la instilación del medicamento, antes de usar lentes de contacto. Si los síntomas persisten o empeoran, el médico debe volver a examinar al paciente. Fertilidad, embarazo y lactancia el uso de este medicamento no se ha estudiado en mujeres embarazadas y durante la lactancia. Por lo tanto, este se prescribirá con precaución en

Cra. 98 No. 25D-10 Bod. 13-14
Centro Empresarial El Dorado
Bogotá, Colombia
t: 601 644 1700

Megalabs Colombia S.A.S.
Nit. 830.133.807-1
www.megalabs.com.co

mujeres embarazadas o durante la lactancia. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas la visión puede persistir borrosa durante unos minutos después de la instilación del medicamento. En este caso, se debe recomendar al paciente que no conduzca ni maneje maquinaria hasta que se restablezca la visión normal. Para evitar la contaminación del producto, no poner en contacto el pico con el ojo o cualquier otra superficie. Cerrar el producto inmediatamente después del uso. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares, con la subsecuente disminución de la visión.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Si el tratamiento es concomitante con otras gotas para los ojos, espere 15 minutos entre las dos instilaciones. Este medicamento debe ser el último producto aplicado.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Fertilidad:

No existen evidencias hasta el momento.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal no siempre predicen las respuestas en los seres humanos. Ácido poliacrílico solo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No se ha establecido si el ácido poliacrílico es excretado en la leche humana.

Cra. 98 No. 25D-10 Bod. 13-14
Centro Empresarial El Dorado
Bogotá, Colombia
t: 601 644 1700

Megalabs Colombia S.A.S.
Nit. 830.133.807-1
www.megalabs.com.co

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La visión puede persistir borrosa durante unos minutos después de la instilación del medicamento. En este caso, se debe recomendar al paciente que no conduzca ni maneje maquinaria hasta que se restablezca la visión normal (1).

Reacciones Adversas

Sensación ardor, lagrimeo ligero y transitorio. Posibilidad de alteraciones visuales transitoria después de la instilación hasta que el gel se distribuya uniformemente en la superficie del ojo.

Sobredosis

Una posible sobredosis ocular u oral no tendría consecuencias clínicas graves.

Propiedades Farmacologícas:

Propiedades farmacodinámicas

El ácido poliacrílico es un polímero descrito como macromoléculas hidrofílicas de alto peso molecular (700,000 a 4,000,000), tamaño que imposibilita su absorción a través de las membranas, de tal forma que sus efectos son locales.

Las propiedades hidrofílicas del ácido poliacrílico radican en su capacidad de generar reservorios de agua; ya que las macromoléculas son tridimensionales, capaces de absorber agua en su matriz (más de 100 veces su volumen original); asimismo, se comportan como liberadores de agua, debido a que los iones presentes en las lágrimas promueven la liberación progresiva de agua depositada en dicha matriz.

La viscosidad del ácido poliacrílico permite un tiempo de contacto prolongado del medicamento en la superficie ocular. Esta propiedad no impide una buena dinámica palpebral.

Cra. 98 No. 25D-10 Bod. 13-14
Centro Empresarial El Dorado
Bogotá, Colombia
t: 601 644 1700

Megalabs Colombia S.A.S.
Nit. 830.133.807-1
www.megalabs.com.co

Propiedades farmacocinéticas
No hay información disponible.

Datos preclínicos sobre seguridad
No hay información disponible.

Clasificación Toxicidad
No hay información disponible.

DL50
No hay información disponible.

Datos Farmaceutícos:

Incompatibilidades
Sustancias catiónicas: neomicina sulfato, procaína clorhidrato, difenhidramina, clorhidrato, polímeros catiónicos. Electrolitos y iones metálicos: sodio, calcio, aluminio, zinc, magnesio, y hierro.

Ácidos o bases fuertes (pH menor a 6 o mayor a 9-11), fenol, resorcina, y radiaciones UV.

Vida útil 730

Almacenamiento Almacenar a condiciones inferiores a 30° c en su material de envase y empaque original.

Precauciones especiales de eliminación
La eliminación debe realizarse acorde a lo establecido por la normativa vigente en cada país tanto para el producto como para los envases contenedores. No está permitido el vertido a sistemas de desagües ni alcantarillados.

Precauciones especiales de conservación
Almacenar a condiciones inferiores a 30°C en su material de envase y empaque original.

Cra. 18 No. 106-10 Bod. 13-14
Centro Empresarial El Dorado
Bogotá, Colombia
t. 601 644 1700

Megalabs Colombia S.A.S.
Nit. 830.133.807-1
www.megalabs.com.co

Biosimilar
No

Uso exclusivo especialista
No

Uso intrahospitalario
No

Lista de excipientes
Edetato disódico dihidritato 10 mg por cada 100 mg, cetrimida 10 mg por cada 100 mg, sorbitol 5.500 mg por cada 100 mg, agua purificada 100 g por cada 100 mg, hidróxido de sodio (no especifica cantidad).

Naturaleza y contenido del recipiente
Caja plegadiza con tubo de aluminio, cubierto internamente con laca epoxi fenólica dorada, banda látex color gris en zona de sellado y tapa plástica de seguridad de punta tipo oftálmico por 5 gramos, acido poliacrílico 0,2 mg y por 10gr.

Laboratorio Fabricante Arbofarma S.A.S

Registro Sanitario INVIMA 2023M-0020864

Código ATC S01XA20

Descripción ATC LAGRIMAS ARTIFICIALES Y OTRAS PREPARACIONES INDIFERENTES

CUM 20212210-2

Titular
Megalabs Colombia S.A. S
Calle 106 # 18A-45

DIABETRICS 361° EN FUNCIÓN DE LA VIDA Powered by PROCAPS	**DIABETRICS HEALTHCARE S.A.S.** **INFORMACION TECNICA PRODUCTO** **PORTAFOLIO DE MEDICAMENTOS**	**Fecha Actualización: 19-feb-2018** **Producto Activo**

1. DESCRIPCION GENERAL

MATERIAL No.	DIVISION	PBS / NO PBS	REGULADO	APLICA IVA
300005825	DIABETRICS	NO PBS	NO	0%

NOMBRE GENERICO	NOMBRE COMERCIAL
ACIDO TIOCTICO (ACIDO ALFA LIPOICO) TABLETA RECUBIERTA 600 MG	**LIPOTIC 600 mg TAB REC FCO X 30 UND CIAL**

CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	UNIDAD DE MEDIDA
600 mg	TABLETA RECUBIERTA	mg

2. IDENTIFICACION DEL PRODUCTO

CÓDIGO BARRA EAN13	CÓDIGO BARRA EAN14	CÓDIGO ATC	CÓDIGO CUM	ESTADO CUM
7703153033095	No Aplica	A16AX01	20104380-08	Vigente

3. DESCRIPCIÓN COMERCIAL COMPLETA

NOMBRE COMERCIAL	REFERENCIA	PRESENTACIÓN COMERCIAL	PRESENTACIÓN Y ENVASE
LIPOTIC 600 mg TAB REC FCO X 30	**LIPOTIC 600 mg**	FRASCO x 30 TABLETAS RECUBIERTAS	FRASCO x 30 TABLETAS

4. INFORMACION TECNICA DEL PRODUCTO

TIPO PRODUCTO	REGISTRO SANITARIO	VIGENCIA RS	VIDA ÚTIL MESES
MEDICAMENTO	INVIMA 2016M-0017306	2021-09-21	24

MODALIDAD REGISTRO SANITARIO	TITULAR REGISTRO SANITARIO	FABRICANTE	IMPORTADOR	PAÍS DE ORIGEN
FABRICAR Y VENDER	PROCAPS S.A.	PROCAPS S.A.	NO APLICA	COLOMBIA

5 .EMPAQUE, ALMACENAJE Y ROTULADO

DESCRIPCION DEL ENVASE	EMPAQUE	PRESENTACIÓN COMERCIAL	Alto en cm	Ancho en cm	Largo en cm	EMBALAJE	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
FRASCO x 30 TABLETAS	CAJA CON 1 FRASCO PEAD BLANCO X 30 TABLETAS RECUBIERTAS, TAPA PUSH DOWN BLANCA CON LINNER.	FRASCO x 30 TABLETAS	10	5	5	30	ENTRE 25°C a 30°C

FFT-063-V01

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

ACITRADELT® solución inyectable 500 mg/5 ml

Ácido Tranexámico



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Marca registrada®	ACITRADELT®
Principio Activo	Acido Tranexámico
Forma Farmacéutica	Solución Inyectable
Presentación/concentración	Cada 5 ml de solución contiene: ACIDO TRANEXAMICO 500 mg
Dimensiones	Alto 94,42 x ancho 199,54 x profundidad 20,09 mm
Registro sanitario/fecha vencimiento	INVIMA 2022M-0020635 / 18 de Mayo 2027
Código IUM (Identificador Único de Medicamento)	1T1003441008100
Código de barras	6921875006581
Medicamento incluido en el PBS (Plan de beneficios en Salud)	SI
Fabricante/país	Reyoung Pharmaceutical co., ltd. ubicado en no. 1 Ruiyang road, yiyuan county, Shandong province
Titular registro sanitario	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150
Precio regulado	NO

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento:	Síntesis química
Vida útil	Tres (3) años a partir de la fecha de fabricación. La solución inyectable debe utilizarse inmediatamente tras la apertura de la ampolla.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura menor de 30ºC en el envase y empaque original.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Naturaleza y contenido del envase	Caja x 10, caja plegadiza con una bandeja por 10 ampollas de vidrio transparente tipo I incoloro/ámbar y cada ampolla de vidrio tipo I por 5 ml.
Observaciones	La solución sobrante, no utilizada, debe ser descartada de acuerdo con la normativa y lineamientos institucionales.
Incompatibilidades	Acitradelt® solución inyectable 500 mg/5 ml no debe añadirse a la sangre para transfusión o a soluciones que contengan penicilina ya que el ácido tranexámico es un aminoácido sintético. Además, en teoría, una solución de ácido tranexámico al 10% es hipertónica y, al añadirse a la sangre, podría causar una disminución de tamaño de las células hemáticas produciendo dolor en el lugar de la inyección.

3. USOS CLÍNICOS

Grupo farmacológico.	Código ATC: B02AA02 Antihemorrágicos, antifibrinolíticos, aminoácidos.
Indicaciones aprobadas por Invima	Antifibrinolítico
Contraindicaciones	• Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. • Trombosis venosa o arterial aguda. condiciones fibrinolíticas después de la coagulopatía por consumo excepto en aquellas con activación predominante del sistema fibrinolítico con sangrado grave agudo. insuficiencia renal grave (riesgo de acumulación). antecedente de convulsiones. pacientes con defectos de la visión cromática. pacientes con hemorragia subaracnoidea. • Inyección intratecal e intraventricular, aplicación intracerebral (riesgo de edema cerebral y convulsiones).
Advertencias y precauciones especiales de empleo	• La inyección intravenosa debe administrarse a una velocidad lenta. el ácido tranexámico no debe administrarse por vía intramuscular. • La dosis de ácido tranexámico debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo de acumulación.

3. USOS CLÍNICOS

Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se debe tener precaución con las siguientes situaciones:

  convulsiones: se han notificado casos de convulsiones asociadas al tratamiento con ácido tranexámico. En cirugía de revascularización coronaria (CABG), la mayoría de estos casos se informaron después de la administración intravenosa inyección de ácido tranexámico en altas dosis.

  trastornos visuales: se debe prestar atención a las posibles alteraciones visuales, incluyendo discapacidad visual, visión borrosa, visión alterada del color y si es necesario debe suspenderse el tratamiento. Con el uso a largo plazo de ácido tranexámico, deben realizarse exámenes oftalmológicos regulares (agudeza visual, visión de color, fondo de ojo, campo visual, etc.).
  Frente a cambios oftálmicos patológicos, particularmente con enfermedades de la retina, el médico debe decidir la necesidad de continuar con el tratamiento prolongado.

  hematuria: la terapia con ácido tranexámico no está indicada en la hematuria causada por enfermedades del parénquima renal. la precipitación intravascular de fibrina ocurre frecuentemente en estas condiciones y puede agravar la enfermedad. además, en casos de hemorragia renal masiva de cualquier causa, la terapia antifibrinolítica conlleva el riesgo de retención de coágulos en la pelvis renal.

  eventos tromboembólicos: antes de iniciar el tratamiento con ácido tranexámico, se deben considerar los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica. En pacientes con antecedentes de enfermedades tromboembólicas o en aquellos con mayor incidencia de eventos tromboembólicos en su historia familiar (pacientes con alto riesgo de trombofilia), el ácido tranexámico sólo debe administrarse si es estrictamente necesario y bajo supervisión médica.
  El ácido tranexámico debe administrarse con cuidado en pacientes que reciben anticonceptivos orales debido al riesgo aumentado de trombosis.

  Coagulación intravascular diseminada: los pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID) en la mayoría de los casos no deben tratarse con ácido tranexámico. Si se administra ácido tranexámico, debe restringirse a aquellos en los que existe una activación predominante del sistema fibrinolítico con hemorragia grave aguda. El perfil hematológico se aproxima a lo siguiente: reducción de tiempo en la lisis de coágulos de euglobulina; tiempo prolongado de protrombina; niveles plasmáticos reducidos de fibrinógeno, factores V y VIII, plasminógeno-fibrinolisina y macroglobulina alfa-2; niveles plasmáticos normales del complejo P y P; factores II (protrombina), VIII y X, aumento de los niveles plasmáticos de productos de degradación del fibrinógeno; conteo normal de plaquetas.

  Lo anterior presupone que el estado de la enfermedad subyacente no modifica por sí misma los diversos elementos en este perfil. En estos casos agudos, una dosis única de ácido tranexámico suele ser suficiente para controlar el sangrado.

  La administración de ácido tranexámico en CID debe considerarse sólo cuando exista un adecuado control hematológico por pruebas de laboratorio.

3. USOS CLÍNICOS

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. No hay datos o son limitados los datos sobre el uso de ácido tranexámico en mujeres embarazadas. como resultado, aunque los estudios en animales no indican efectos teratogénicos, no se recomienda el uso ácido tranexámico durante el embarazo, sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial.

Lactancia: el ácido tranexámico se excreta en la leche humana. por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia materna.

Fertilidad: no existen datos clínicos sobre los efectos del ácido tranexámico sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas

MedDRA Clasificación por órganos y sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Dermatitis alérgica
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea Vómitos Náuseas
Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Convulsiones, especialmente en caso de uso incorrecto (ver secciones 4.3 y 4.4)
Trastornos oculares	No conocida	Trastornos visuales, incluyendo alteración de la visión del color.
Trastornos vasculares	No conocida	Malestar general con hipotensión, con o sin pérdida de conciencia (por lo general después de una inyección intravenosa demasiado rápida, excepcionalmente tras la administración oral). Embolismo arterial o venoso en cualquier lugar.
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones con medicamentos	El tratamiento simultáneo con anticoagulantes debe llevarse a cabo bajo la estricta supervisión. Los medicamentos que actúan sobre la hemostasia deben administrarse con precaución en los pacientes tratados con ácido tranexámico. Existe un riesgo teórico de aumento del potencial de formación de trombos, como con los estrógenos. De forma alternativa, la acción antifibrinolítico del medicamento puede ser antagonizada con fármacos trombolíticos.

4. ASPECTOS FARMACÉUTICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN

Vías de administración	Intravenosa (IV). El ácido tranexámico no se debe administrar por vía intramuscular (IM).
Volumen total de infusión (ml)	En general se diluye en 50-250 ml de cloruro de sodio 0.9% o dextrosa 5%
Velocidad de infusión	Las inyecciones intravenosas se deben administrar muy lentamente (5-30 minutos). No debe administrarse en infusión continua.

5. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: FFT ACITRADELT® solución inyectable 500 mg/5 ml
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V01

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
01	Nuevo	08-2022 PRÓXIMA REVISIÓN 08-2025

Elaborado por: Dirección Farmacéutica, QF. Fabio Ramirez Muñoz
Revisado por: Dirección Técnica, QF. Mónica María Gómez Valencia

Fecha de creación:	*Fuentes bibliográficas:*
Agosto de 2022	*Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.*

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.

Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2022 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (60-4) 334 40 33
Reporte en línea cualquier sospecha de evento adverso en: www.labdelta.com
Contacto de Dirección Farmacéutica: dirfarmaceutico@labdelta.com
Contacto de Dirección Técnica: direcciontecnica@labdelta.com
www.labdelta.com

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	ÁCIDO TRANEXÁMICO 500 mg TABLETA.
NOMBRE DE MARCA	FIBRILOK ®
COMPOSICIÓN	Cada tableta contiene 500 mg de ácido tranexámico.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Humax Pharmaceutical S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2019M-0019362
EXPENDIENTE N°	20162036
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	B02AA02
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior a 30 °C en su envase y empaque original
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	24 meses.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Caja por 10 tabletas: ≈ 12,8 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja plegadiza con 1 blíster** en PVC Camaro – Aluminio por 10 tabletas en cada blíster (10 tabletas). **Caja plegadiza con 2 blíster** en PVC Camaro – Aluminio por 10 tabletas en cada blíster (20 tabletas). **Caja plegadiza con 3 blíster** en PVC Camaro – Aluminio por 10 tabletas en cada blíster. (30 tabletas) **Caja plegadiza con 6 blíster** en PVC Camaro – Aluminio por 10 tabletas en cada blíster (60 tabletas). **Caja plegadiza con 10 blíster** en PVC Camaro – Aluminio por 10 tabletas en cada blíster (100 tabletas).

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Tableta circular biconvexa, ranurada en una cara, color rosado similar a Pantone® 517U	Interna
Identificación	**A.** El espectro IR de la preparación muestra debe ser concordante con el espectro IR del estándar de ácido tranexámico. **B.** Se produce un color violeta azulado oscuro. **C.** El punto de fusión del residuo esta alrededor de 186 °C.	BP Vigente
Valoración	No menos de 95% y no más de 105% de la cantidad declarada de ácido tranexámico.	
Disolución	**S1:** Ningún valor individual es menor a 90% (Q + 5%) disuelto de la cantidad declarada de ácido tranexámico en 60 minutos. **S2:** El promedio de 12 unidades (S1+S2) es mayor o igual a 85% (Q) y ningún valor individual es menor a 70% (Q - 15%) disuelto de la cantidad declarada de ácido tranexámico en 60 minutos.	Interna
Uniformidad de unidades de dosificación (Variación de peso)	**Para 10 unidades:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0%. **Para 30 unidades:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0% y ningún valor es menor que [1-L2x0,01]*M y ningún valor es mayor a [1+L2x0,01]*M.	BP Vigente
Sustancias relacionadas	Impureza A: Máximo 1,0%. Impureza B: Máximo 0,5%. Impureza C: Máximo 0,1%. Impureza D: Máximo 0,1%. Cualquier otra imp. individual: Máximo 0,1%.	
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 1.000 ufc/g	
Recuento total combinado de hongos filamentos y levaduras	≤ 100 ufc/g	
Escherichia coli	Ausencia/g	

NOTA: Las pruebas microbiológicas aplican como seguimiento al producto evaluando 3 lotes por año y en estudio de estabilidad según protocolo.

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	13-12-2019	Documento nuevo	Alexander Mesa, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
A.Mesa		**S.Henao**		**C.Veloza**	
Nombre:	Alexander Mesa	**Nombre:**	Sebastian Henao	**Nombre:**	Carol Veloza
Cargo:	Analista de Desarrollo Farmacéutico	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	**Cargo:**	Jefe de Desarrollo Farmacéutico
Fecha:	18-11-2019	**Fecha:**	21-11-2019	**Fecha:**	11-12-2019

LEGAL

PRODUCTO:	URSOX ®
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2023M-0020873
EXPEDIENTE:	20212401
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICIÓN DE VENTA:	Con formula facultativa
VENCIMIENTO RS:	N.A
TITULAR R.S.:	Salus Pharma Labs S.A.S
FABRICANTE:	Nutri Mack S.A.S
CÓDIGO DE BARRAS:	7709990056969 (Caja x 20 tabletas) 7708253450049 (Caja x 100 tabletas – Uso Exclusivo Institucional)
VIDA ÚTIL:	Veinticuatro (24) meses contados a partir de la fecha de fabricación

TÉCNICA

FORMA FARMACÉUTICA:	Tabletas
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene ACIDO URSODEOXICOLICO 300 mg
PRESENTACIONES:	Caja por 20 y X 100 tabletas en blister aluminio / PVC
MATERIALES:	Blister aluminio / PVC
DESCRIPCIÓN:	Tableta circular lisa biconvexa de color blanco, libre de partículas extrañas

FARMACOLOGÍA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLÓGICA:	Grupo farmacoterapéutico: terapia biliar, preparados con ácidos biliares, código ATC: A05AA02 disolución de los cálculos de colesterol, el ácido ursodesoxicólico ha mostrado su capacidad en desaturar la bilis litógenica con la consiguiente lisis de los cálculos de colesterol. Cirrosis biliar primaria en cirrosis biliar primaria, el Ácido Ursodesoxicólico mejora los parámetros bioquímicos hepáticos e histológicos. Respecto a las manifestaciones clínicas se objetivó una disminución del prurito al final del tratamiento, sobre el resto de manifestaciones clínicas no se objetivaron diferencias.

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
Asistente de Dirección Técnica	Director Aseguramiento de Calidad	Director Técnico
Fecha: 25/09/2024	Fecha: 26/09/2024	Fecha: 26-09-2024

COPIA CONTROLADA

MECANISMO DE ACCIÓN:	El Ácido Ursodesoxicólico actúa en el hígado, la bilis y el intestino. Cuando se administra en dosis de unos 15 mg/día constituye aproximadamente el 15% de todos los ácidos biliares. El Ácido Ursodesoxicólico reduce el contenido en colesterol de la bilis al reducir la síntesis hepática del colesterol y la reabsorción de este por el intestino. Además de solubilizar el colesterol en micelas, el Ácido Ursodesoxicólico ocasiona la dispersión del colesterol en forma de cristales líquidos en medio acuoso. Al modificar la naturaleza de la bilis desde una situación en la que precipita el colesterol a una situación en la que este se disuelve, el Ácido Ursodesoxicólico ocasiona un ambiente propicio para la disolución de los cálculos biliares. El Ácido Ursodesoxicólico retrasa la progresión a la cirrosis hepática de la cirrosis biliar primaria. El Ácido Ursodesoxicólico mejora las pruebas de la función hepática y alivia los síntomas clínicos como el prurito, aunque se ignora el mecanismo de esta acción. Se sabe que la acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos en la colestasis daña las membranas de los orgánulos intracelulares. El Ácido Ursodesoxicólico podría actuar reduciendo la viscosidad de la bilis, aumentando su flujo y reduciendo la inflamación portal. Además, se ha observado que reduce las concentraciones intrahepáticas de los ácidos biliares hidrófobos y aumenta la hidrofilia global de la bilis. Igualmente, el Ácido Ursodesoxicólico interfiere con la circulación enterohepática de los ácidos biliares al inhibir su reabsorción en el íleo terminal. Finalmente, algunos estudios sugieren que el Ácido Ursodesoxicólico tendría un efecto inmunomodulador que inhibiría la producción de algunas citocinas tóxicas y, por lo tanto, una peroxidación lipídica en los hepatocitos.
FARMACOCINÉTICA:	**Absorción:** Tiene una biodisponibilidad del 90%. La respuesta inicial para la disolución de cálculos biliares es de 3 a 6 meses. **Distribución:** Tiene una unión a proteínas del 90%. Metabolismo (biotransformación): En el hígado el Ácido Ursodesoxicólico se conjuga con glicina o taurina siendo excretado en los conductos biliares hepáticos, pasando a la vesícula biliar. Seguidamente el Ácido Ursodesoxicólico con los demás ácidos biliares es expelido al duodeno a través de los conductos císticos

	y biliares, gracias a las contracciones de la vesícula biliar como respuesta fisiológica a la ingesta de alimentos. El Ácido Ursodesoxicólico no absorbido pasa al colon donde es 7-deshidroxilado a ácido litocólico (a veces se forma un compuesto intermedio llamado quenodiol); el quenodiol luego se deshidroxila a ácido litocólico. Metabolitos principales: ácido glico-ursodesoxicólico, ácido tauro-ursodeoxicólico, ácido 7-ceto litocólico (inactivo), el ácido litocólico (inactivo) es formado desde la 7-hidroxilación del Ácido Ursodesoxicólico y el quenodiol. Una pequeña porción es metabolizada a conjugados de ácido litocólico sulfatado que son excretados en la bilis y eliminados en las heces. **Eliminación (excreción):** Principalmente en las heces.
INDICACIONES:	Tratamiento de los síndromes colestásicos. Tratamiento de la Colestasis intrahepática en el embarazo. Tratamiento de la colestasis secundaria a fibrosis quística. Disolución de cálculos Biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la Vesícula está intacta. Tratamiento de la cirrosis biliar primaria. Disolución de los cálculos biliares en combinación con litotripsia.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Ácido Ursodesoxicólico debe tomarse bajo supervisión Médica. Durante los primeros 3 meses de tratamiento, los parámetros de la función hepática AST, ALT Y GGT deben monitorearse por parte Del médico cada 4 semanas, y de allí en acelante cada 3 meses. Además de permitir la identificación de respuesta y no respuesta en pacientes que son tratados por cirrosis biliar primaria, éste monitoreo también permitiría la detección temprana de deterioro hepático potencial, particularmente en pacientes que se encuentran en una etapa avanzada de cirrosis biliar primaria. Cuando se utiliza para la disolución de cálculos por colesterol: una precondición para el inicio de tratamiento que apunte a disolver los cálculos con Ácido Ursodesoxicólico es su naturaleza en materia de colesterol. Un indicador confiable es la placa de rayos x. Los cálculos que tienen mayor probabilidad de disolución son aquellos de menor tamaño dentro de la vesícula biliar funcional-en pacientes que se encuentren en tratamiento de disolución de cálculos biliares, es adecuado evaluar la eficacia del medicamento por medio de exámenes colesistográficos o ecográficos Cada 6 meses. Si los cálculos de

COPIA NO CONTROLADA

	vesícula no pueden ser visualizados en imágenes de rayos x, o para el caso de cálculos calcificados. contractibilidad de la vesícula biliar alterada o frecuentes episodios de cólicos biliares. Ácido Ursodesoxicólico no deberá Utilizarse. Mujeres en tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico para Disolver los cálculos deberán aplicar un método de anticoncepción distinto al hormonal, anticonceptivos hormonales pueden aumentar la litiasis biliar. Cuando el producto se utiliza para el tratamiento de etapas avanzadas de cirrosis biliar primaria se procede de la siguiente manera: en casos raros se observa descompensación de la cirrosis hepática, la cual regresa rápidamente después de suspender el tratamiento. En pacientes con CBP, en casos raros los síntomas clínicos pueden empeorar al inicio de tratamiento, por ejemplo el prurito puede aumentarse. En este caso, la dosis de ácido Ursodesoxicólico deberá reducirse y luego aumentarse en forma gradual. Si ocurre diarrea, la dosis debe reducirse y en caso de diarrea permanente, se suspenderá la terapia.
CONTRAINDICACIONES:	• Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los Excipientes. • Enfermedad de úlcera péptica activa. • Enfermedades inflamatorias del intestino y otras condiciones del intestino delgado, colon e hígado que pudiesen interferir con la circulación entero hepática de sales biliares (resección ileal o ostomía), colestasis extra e intrahepática, enfermedad hepática severa. • Cólicos biliares frecuentes. • Cálculos calcificados radio opacos. • Inflamación aguda de la vesícula o tracto biliar. • Oclusión del tracto Biliar (oclusión del conducto común o el conducto cístico). • Contractilidad afectada de vesícula biliar.
REACCIONES ADVERSAS:	La evaluación de efectos no deseados se basa en los siguientes datos de referencia: Muy comunes (≥1/10) Comunes (≥1/100 hasta < 1/1.000) Raros (≥1/10.000 hasta < 1/1.000) Muy raros/desconocidos (> 1/10.000) • **Trastornos gastrointestinales:** ○ Comunes: En estudios clínicos fueron comunes los reportes de deposiciones pastosas o diarrea durante la terapia con Ácido Ursodeoxicólico.

- Muy raros
  Dolor abdominal severo en el lado superior derecho durante el tratamiento de cirrosis biliar primaria.

- **Trastornos hepatobiliares:**
  - Muy raros
    Calcificación de los cálculos durante el tratamiento con el Ácido Ursodeoxicólico.
    Descompensación de cirrosis hepática durante la terapia en las etapas avanzadas de cirrosis biliar primaria, que regresaron después de suspender el tratamiento.

- **Trastorno de piel y tejido subcutáneo:**
  - Muy raros
    Urticaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

El producto Ácido Ursodesoxicólico tabletas no deberá utilizarse con medicamentos que inhiban la absorción intestinal de ácido de la bilis, como lo es el caso de la colestiramina, colestipol o antiácidos a base de aluminio.

En caso de que sea necesario utilizar una preparación que contenga uno de los anteriores substancias, deberán tomarse con dos horas de anticipación o después de consumir Ácido Ursodesoxicólico.

El Ácido Ursodeoxicólico puede afectar la absorción de la ciclosporina en el intestino, y en estos casos puede ser necesario ajustar la dosis de acuerdo con los niveles de ciclosporina.

Los estrógenos, anticonceptivos orales y agentes que disminuyen los lípidos (como el clofibrato) aumentan la secreción de colesterol hepático, que pueden causar la formación de piedras de colesterol y por lo tanto contrarrestar los efectos del Ácido Ursodeoxicólico en el tratamiento de cálculos.

En casos aislados el Ácido Ursodesoxicólico puede reducir la absorción de la ciprofloxacina.

En un estudio clínico con voluntarios saludables el uso concomitante de Ácido Ursodesoxicólico (500mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) produjeron un ligero aumento de la rosuvastatina a nivel plasmático. La

COPIA NO CONTROLADA

relevancia clínica de esta interacción con respecto de otras estatinas es un tema desconocido.

El Ácido Ursodeoxicólico según se sabe, reduce las concentraciones pico en plasma (CMAX) y el área bajo la curva (AUC) del calcio antagonista la nitrendipina voluntarios saludables. El monitoreo estricto del uso concurrente de la nitrendipina y del Ácido Ursodeoxicólico es lo recomendado para estos casos. Un incremento de la dosis de nitrendipina puede ser necesario.

Una interacción con una reducción del efecto terapéutico de dapsona se reportó igualmente en la literatura. Estas observaciones junto con resultados in-vitro pueden indicar que existe un potencial del ácido ursodeoxicólico en inducir la enzima citocromo p450 3a.

TOXICIDAD:

- **Embarazo**

Aunque los estudios en animales han demostrado que no daña al feto, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por ello su administración a mujeres embarazadas se realizará sólo si se considera que es estrictamente necesario.

- **Lactancia**

Se desconoce si el ácido ursodesoxicólico se excreta en la leche materna, por lo que debe advertirse a las madres lactantes que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Ácido Urodeoxicólico.

- **Fertilidad**

Los estudios en animales han demostrado que el Ácido Ursodesoxicólico no afecta a la fertilidad

POSOLOGÍA:

- **Disolución de cálculos biliares:**

La dosis de tratamiento para la disolución de cálculos biliares, es de 8-10 mg/kg/día por vía oral, repartida en dos tomas.

La dosis mínima eficaz es de 4 mg/kg/día y, como norma general, se comenzará con 8 mg/kg/día en pacientes de peso normal y 10 mg/kg/día en pacientes obesos. Caso de resultar en un número impar de comprimidos, se tomará la dosis más alta por la tarde.

- **Tratamiento de la cirrosis biliar primaria:**

Adultos: se recomiendan dosis de 13-15 mg/kg/día, administrados en dos tomas. En esta indicación, el Ácido

	Ursodeoxicólico ralentiza la progresión de la enfermedad y, por lo tanto, la necesidad de un trasplante de hígado.
SOBREDOSIFICACIÓN:	Se carece de experiencia clínica en caso de sobredosificación. En caso de sospecha, las resinas de intercambio iónico pueden ser útiles para retener las sales biliares en el intestino y evitar la absorción delas mismas

Almacenamiento y transporte

TRANSPORTE:	Usese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°c, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	Corrugada x 360 plegadizas
ARRUME:	Organice 6 corrugados por piso, y apile máximo hasta 5 pisos

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TÉCNICA URSOX ®
CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-060

No.	VERSION	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	01	Creación del documento.	17/03/2023
2	02	Se incluye el código de barras para la presentación Institucional: 7708253450049 (Caja x 100 tabletas – Uso Exclusivo Institucional) Se deja en el Item Vencimiento. Registro Sanitario NA: teniendo en cuenta que no aplica la renovación del registro sanitario de acuerdo al Decreto 1474 del 8 de Septiembre del año 2023 Artículo 5. "De la expedición y vigencia del Registro Sanitario de medicamentos La vigencia de los registros sanitarios de medicamentos será indefinida".	25/09/2024

COPIA NO CONTROLADA

Ficha Técnica de Ferbin®

FERBIN®

ACIDO VALPROICO

Cápsulas blandas
Antiepiléptico, modulador del afecto, antimigrañoso
(Acido valproico)

GLOSARIO:

1. **Afecto:** patrón de comportamientos observables como manifestación de sentimientos o emociones. Tristeza, alegría y cólera son ejemplos usuales de afecto. Es muy variable su expresión entre culturas diferentes así como en cada una de ellas.
2. **Antiepiléptico:** medicamento para el tratamiento de la epilepsia.
3. **Antimigrañoso:** medicamento para el tratamiento de la migraña.
4. **Ausencia:** es un tipo de crisis epiléptica en que la consciencia se interrumpe, la persona queda con mirada fija, interrumpe lo que esta haciendo, no responde al llamado. Puede ocurrir súbitamente, dura hasta 30 segundos y la persona no recuerda lo ocurrido.
5. **Ciclamiento rápido:** en el trastorno bipolar se presenta cuando ocurren **cuatro episodios por año**, pudiendo los episodios ser de tipo maníaco, depresivo o mixto. Esta forma de presentación ocurre en un 5-15% de los enfermos bipolares.
6. **Conductancia:** capacidad de paso de los iones a través de los conductos iónicos presentes en la membrana celular.
7. **Convulsión:** Fenómeno motor súbito e involuntario. Pueden ser de varios tipos:

- **Convulsión Tónica:** el fenómeno motor consiste en rigidez muscular
- **Convulsión Clónica:** el fenómeno motor consiste en movimientos de sacudidas.
- **Convulsión Mioclónica:** las sacudidas musculares producen movimiento rápido y brusco de las extremidades.
- **Convulsión Atónica:** el fenómeno motor es la perdida súbita del tono muscular.

8. **Crisis epiléptica:** otro de los nombres para epilepsia. Puede o no asociarse a convulsiones.
9. **Depresión:** alteración del estado de ánimo en que hay disminución del tono afectivo, que tiende a empeorar con el paso del tiempo.
10. **Depresión mayor:** es un trastorno del estado de ánimo en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático, se habla entonces de una afectación global de la vida psíquica, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva.
11. **Enfermedad bipolar:** o trastorno bipolar, es un trastorno del estado de ánimo caracterizado por manía, hipomanía que pueden o no estar asociados con depresión mayor.
12. **Enfermedad bipolar refractaria:** falta de respuesta a pesar del uso juicioso de tres diferentes medicaicones a dosis terapéuticas y durante suficiente tiempo.
13. **Epilepsia:** viene del griego y significa "interrupción súbita", actualmente se define como una enfermedad crónica causada por

actividad eléctrica excesiva e incontrolada de una parte o de todo el sistema nervioso.

14. **Epilepsia Mioclónica familiar:** es una epilepsia generalizada de causa desconocida; en las personas jóvenes también ha ocurrido antes en los padres; se caracteriza por mioclonías de predominio en pueden hacer que la persona se caiga, pueden presentarse crisis generalizadas o ausencias.
15. **Epilepsia parcial:** Aquella en que las crisis epilépticas surgen por compromiso de un grupo neuronal de solo una parte de un hemisferio.
16. **Epilepsia generalizada:** Aquella en que las crisis epilépticas surgen por compromiso simultáneo de ambos hemisferios cerebrales, que lleva a pérdida del estado de conciencia.
17. **Episodios mixtos (**de trastorno bipolar**):** el paciente reune características de episodio maníaco y de depresión mayor por una semana al menos. Este paciente, además de no necesitar dormir y hablar apresuradamente, tiene ideas suicidas.
18. **Estado de ánimo:** El estado de ánimo o humor es un estado afectivo de carácter relativamente autónomo y duradero en el tiempo, aunque generalmente de carácter autolimitado, que afecta de modo global a las experiencias psicológicas y corporales. Las alteraciones del estado de ánimo son relativamente autónomas del ambiente y muchas veces comienzan y terminan sin motivo aparente.
19. **GABA:** Neurotransmisor de tipo inhibitorio a nivel del sistema nervioso central.
20. **GABAérgico:** Término aplicado a aquellos circuitos neuronales en los que el GABA es el principal neurotransmisor.
21. **GABA transaminasa:** Enzima responsable del metabolismo del GABA, presente a nivel sináptico.

22. **Hipomanía:** trastorno del estado de ánimo que cursa con pensamiento acelerado, lenguaje acelerado, agitación motora, pero no dura más de cuatro días y no lleva a hospitalización.
23. **Manía:** Alteración del estado de ánimo que se caracteriza por euforia, trastornos del sueño y de las funciones fisiológicas, hiperactividad y aceleración de los procesos psíquicos. Se observa en la psicosis maníacodepresiva, aunque también puede estar causada por algunos trastornos endocrinos, por tumores o por la ingestión de tóxicos como marihuana o anfetaminas.
24. **Máxima cobertura:** La máxima cobertura en trastornos paroxísticos se refiere a que Ferbin es útil en trastornos paroxísticos como migraña y epilepsia en sus diferentes tipos, como ausencias (que son una de las clases de epilepsia parcial) y en crisis generalizadas. Esta explicación se hace porque suele suceder que los antiepilépticos que se usan para un tipo de crisis pueden empeorar otra; el hecho que Ferbin tenga amplia cobertura evita incomodidades al paciente y al médico y mayores costos del tratamiento.
25. **Melancolía:** alteración del estado de ánimo en que hay una profunda depresión, dificultad en el pensamiento, la concentración es difícil, hay sentimientos de minusvalía, que conduce a deterioro del rol laboral y social.
26. **Migraña:** Tipo de dolor de cabeza, más frecuente en mujeres, que se caracteriza por la presencia de dolor pulsátil en la mitad del cráneo, acompañada o no de fenómenos neurovegetativos (secreción nasal en el lado del dolor, secreción conjuntival, entre otras). Su curso suele ser benigno y posee incidencia familiar.
27. **Mioclonías:** las mioclonías son sacudidas musculares involuntarias de corta duración que desplazan una parte o la totalidad de una extremidad.

28. **Neurotransmisor:** es una molécula liberada por las neuronas al espacio sináptico donde ejerce su función sobre otras neuronas u otras células (células musculares o glandulares). Son elementos clave en la transmisión de los estímulos nerviosos.
29. **Sinapsis:** región de comunicación y transmisión de impulsos entre el axón y las dendritas o el cuerpo celular de otra neurona.
30. **Trastornos paroxísticos de sistema nervioso:** se refiere a aquellos de inicio súbito.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO.

COMPOSICIÓN: **Cada** CAPSULA blanda de FERBIN® **contiene** 250 mg de ácido valproico.

MECANISMO DE ACCIÓN: el ácido valproico incrementa los niveles cerebrales del ácido gama-amino butírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio.
Adicionalmente, influencia la conductancia (capacidad de transporte a través de los conductos iónicos de la mmebrana) de los iones sodio y potasio, con un efecto depresor directo sobre la membrana neuronal.

Comentarios para entender mejor el mecanismo de acción:

1. Para comprender claramente por qué se disminuye la neurotransmisión de GABA, es necesario entender **que la unión entre neuronas se hace a través de la sinapsis**, en donde se secretan las moléculas de neurotransmisor. Esto se detalla en páginas 8 hasta 10 de Manual sobre generalidades de neurología.
2. La estabilización de la membrana neuronal se refiere a estabilización eléctrica, es decir, al **no haber despolarización** (o potencial de acción o entrada de sodio al interior de la neurona y salida de potasio, NO se produce o hay muy poca actividad eléctrica.
3. Al **disminuir** la actividad eléctrica en las neuronas en general, la **inhibición es mayor** en aquellas que están predispuestas a despolarizarse con mayor facilidad, que son las que inician la descarga epiléptica.
4. Es necesario comprender claramente el concepto de potencial de acción, explicado en las páginas 13 hasta 16 del manual sobre generalidades de neurología.

INDICACIONES:

- Antiepiléptico.
- Estabilizador del ánimo en enfermedad bipolar.
- Profilaxis de los ataques de migraña.

Comentarios:

1. En general estas condiciones se presentan en forma súbita, como crisis, por lo cual son **trastornos paroxísticos**, que hacen que se decriba a Ferbin como un medicamento con utilidad en trastornos paroxísticos.
2. Las condiciones de epilepsia y migraña las suelen manejar más los neurólogos, mientras que enfermedad bipolar y sus condiciones relacionadas (como hipomanía, ciclamiento rápido, enfermedad refractaria) son del área del psiquiatra.
3. Estas condiciones psiquiátricas hace necesario comprender claramente las bases conceptuales de estas patologías, explicadas en el Manual de Nociones de Psiquiatría y Enfermedades mentales.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

- Pacientes con historia de enfermedad hepática, niños menores de dos años con retardo mental o enfermedad cerebral orgánica, embarazo y lactancia.
- Antes y durante el tratamiento deben realizarse pruebas de función hepática y periódicamente debe practicarse recuento de plaquetas y tiempo de coagulación.

Comentario sobre por qué estas contraindicaciones?

Porque Ferbin tiene metabolismo hepático y las anteriores son condiciones que alteran el metabolismo hepático del producto.

PRECAUCIONES: Puede producir somnolencia y potenciar depresores del SNC. Se recomienda evitar actividades que requieran ánimo vigilante.

Comentario sobre por qué puede producir somnolencia?

Los antiepilépticos en general al disminuir actividad eléctrica en el sistema nervioso pueden causar sueño, razón de la precaución.

POSOLOGIA Y DOSIFICACION: Iniciar con 15 mg/kg de peso al día, con incrementos de 5-10 mg cada semana, hasta lograr el control. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg de peso al día. Si la dosis es mayor a 250 mg/día, fraccionar en 2 o más tomas.

PRESENTACION: FERBIN®, caja por 50 **cápsulas** (Reg. San. 2009M-012546-R1).

Fecha emisión: 28/08/2020

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
DEPAKENE® JARABE- CO

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	ÁCIDO VALPROICO 5g
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2020M-004240-R4
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	17.06.2025
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LAFRANCOL S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	LAFRANCOL S.A.S. /ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.
TIPO REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	ABBOTT LABORATORIES DE ARGENTINA S.A./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA CON FORMULA MEDICA
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	Medicamento esencial

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	JARABE
VIDA ÚTIL:	TRES (3) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A MENOS DE 30 °C en su envase y empaque original.

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

FCO X 120 mL VIDRIO AMBAR TIPOIII

FCO X 120 mL VIDRIO AMBAR TIPOIII

MUESTRA MÉDICA:

FCO X 120 mL VIDRIO AMBAR TIPOIII MM

EMBALAJE: De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Como monoterapia y como terapia coadyuvante en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas que ocurren aisladas o asociadas con otros tipos de crisis.
Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen ausencia.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

NUEVAS CONTRAINDICACIONES ÁCIDO VALPROICO NO SE DEBE ADMINISTRAR A PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA O DISFUNCIÓN HEPÁTICA SIGNIFICATIVA. ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON TRASTORNOS MITOCONDRIALES CONOCIDOS CAUSADOS POR MUTACIONES EN LA POLIMERASA y(GAMMA) DEL ADN MITOCONDRIAL (POLG; POR EJEMPLO, SÍNDROME DE ALPERS- HUTTENLOCHER) Y EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS DE EDAD DE QUIENES SE SOSPECHA TIENEN EL DESORDEN RELACIONADO CON POLG. ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL MEDICAMENTO. ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON TRASTORNOS CONOCIDOS DEL CICLO DE LA UREA. ÁCIDO VALPROICO ESTÁ

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
DEPAKENE® JARABE- CO

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

CONTRAINDICADO EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES: TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA O DURANTE EL EMBARAZO A MENOS QUE NO EXISTA UN TRATAMIENTO ALTERNATIVO ADECUADO. O EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL A MENOS QUE TOMEN LAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN DEL EMBARAZO. ÁCIDO VALPROICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON PORFIRIA. NUEVAS PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS HEPATOTOXICIDAD/DISFUNCIÓN HEPÁTICA CONDICIONES DE OCURRENCIA:
Ácido valproico no se debe administrar a pacientes con enfermedad hepática o disfunción hepática significativa
Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la polimerasa γ del ADN mitocondrial (POLG; por ejemplo, síndrome de Alpers- Huttenlocher) y en niños menores de dos años de edad de quienes se sospecha tienen el desorden relacionado con POLG
Ácido valproico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento. Ácido valproico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea
Ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:
•Tratamiento de la epilepsia
• Durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado
• En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo
•Ácido valproico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Advertencias y Precauciones
Hepatotoxicidad/Disfunción hepática
Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproex sódico/valproato/ácido valproico a pacientes con antecedentes previos de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas.

Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico.
En presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente, DEPAKENE® debe ser descontinuado e iniciar terapia alternativa. En algunos casos, la disfunción hepática tiene progresó a pesar de la interrupción del medicamento
Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial
Se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa γ (POLG) del ADN mitocondrial (por ejemplo, síndrome de Alpers-Huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes. Se deben sospechar trastornos relacionados con POLG en pacientes con antecedentes familiares o
síntomas que sugieran trastorno relacionado con POLG incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de POLG de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.
En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproex sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de ácido valproico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.

Pancreatitis
Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo ácido valproico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada.

Conducta e Ideas Suicidas
Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en

pacientes que están tomado MAE para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con MAE se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con MAE y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.
Los prescriptores de ácido valproico o cualquier otro MAE deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los MAE se prescriben están por si mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los MAE aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.

Interacción con Antibióticos Carbapenémicos
No se recomienda el uso concomitante de DCI y medicamentos carbapenémicos
Niñas/Mujeres Adolescentes/Mujeres Fértiles/Mujeres Embarazadas:
El ácido valproico tiene un alto potencial teratogénico y las niñas expuestas en el útero a ácido valproico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo
El médico tratante debe asegurarse de que:
• Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión
para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de
los riesgos y las medidas necesarias paraminimizarlos.
• Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes.
• El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del
neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a ácido
valproico.
• La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del
tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
• Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar
anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con ácido valproico.
• El paciente entiende la necesidad de un médico especialista con experiencia en el manejo

de la epilepsia para reevaluar regularmente el tratamiento.
• La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planee un embarazo
para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la
concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
• El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de
ácido valproico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso deembarazo.
• El paciente ha recibido la guía.
Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el
médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de
embarazo.

Niñas
• El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza ácido valproico experimente la
menarquia.
El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a ácido valproico.
En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si ácido valproico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas. El especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con ácido valproico.

Anticoncepción
Las mujeres en edad fértil que se les prescribió ácido valproico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con ácido valproico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera. Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista
El médico tratante debe revisar al menos anualmente si ácido valproico es el tratamiento más adecuado para el paciente.
El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos
para los niños expuestos en el útero a ácido valproico.
Planeación de embarazo
Para la indicación de epilepsia, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe volver a evaluar la necesidad de ácido
valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para
cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la
anticoncepción (ver sección 4.6). Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría
adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de ácido valproico para apoyar su
decisión informada con respecto a la planificación familiar.
En caso de embarazo
En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas.
Realice una evaluación de coagulación que incluya el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y
el tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)) en la madre
antes del parto.
El farmacéutico debe asegurarse de que:
• Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de ácido valproico y que se
comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen
estar embarazadas.
Materiales educativos
Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el
embarazo al ácido valproico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado
materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona
orientación sobre la utilización de ácido valproico en mujeres en edad fértil y los detalles del
programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil
que utilicen ácido valproico una guía para pacientes.
Hiperamonemia
Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con ácido valproico y puede estar
presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que

desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la
encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe
también considerarse en pacentes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con ácido valproico debe interrumpirse. Deben realizarse las
intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben
someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes. Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes,
requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación
persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con ácido valproico.

Trastornos del Ciclo de la Urea (TCU): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha
reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la
urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina
transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para
TCU en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma
inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo
o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en
plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, BUN bajo,
evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes
infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de TCU. Los
pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras
estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la
interrupción de la terapia de valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes.

Hiperamonemia y Encefalopatía Asociada con la Utilización Concomitante de Topiramato
Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en
el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también
una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción

farmacocinética.
Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial
hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha
estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos
existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles.
Hipotermia La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °C (95 °F), se ha reportado asociada con la terapia con ácido valproico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia Cerebral
Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e
irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos,
los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes (ver sección 4.8). Las funciones motoras y
cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el
medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia
cerebral.
Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos
retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos
de valproato.

Generalidades
Exámenes de laboratorio:
Debido a los informes de trombocitopenia (ver 4.4- Trombocitopenia), la inhibición de la fase
secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo,
fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio
de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo
ácido valproico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías

planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación
es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproex
sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas
administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones
plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de
la terapia.
ácido valproico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa
interpretación de la prueba de cetona en orina.
Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se
desconoce la significancia clínica de esto.
Recomendaciones:
La presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una
indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.
Como divalproex sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la
inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de
las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes
durante el inicio de la terapia
Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y
CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce.
Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están
recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en
cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes
infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de
pacientes infectados con el CMV.
Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (CPT) tipo II
del aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato.
La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la
trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores
debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos
adversos. Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para

profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional.

Reacciones Multiorgánicas de Hipersensibilidad
La Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida
como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación
temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos
(mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado
de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una
muerte.
Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente,
aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro
sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis,
anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia,
trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.
Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros
sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir
valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con
otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos
asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad.

Información para las Pacientes
Como ácido valproico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el
desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización
de ácido valproico durante el embarazo.
Uso Pediátrico
La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están
considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que
presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando ácido valproico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la
incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos

de pacientes progresivamente mayores.
En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas,
requerirán dosis de mantnimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico
totales y no unidas.
La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones
totales de ácido valproico sérico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en
niños debe incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a
proteínas.
En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad
mitocondrial hereditaria, ácido valproico debe únicamente utilizarse después de que otros
anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse
estrictamente durante el tratamiento de ácido valproico con relación al desarrollo de lesión hepática
aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.
La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4
días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes.
Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas
jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron
en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada
para los humanos en mg/m2 y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para
los humanos en mg/m2.

Uso Geriátrico
Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble
ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583
pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes
mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La
interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro
si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del
uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.
Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con

demencia reveló
somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial
debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en
pacientes con excesiva somnolencia
En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del
consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La
reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en
el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver sección 4.2).
Agravamiento de las Convulsiones
Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en
lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones
(incluido el estado epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de
agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico
inmediatamente.

Información relacionada con los excipientes
Valproico 250 mg, cápsulas blandas:
Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos
pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).
Valproico 50 mg/mL jarabe:
Este medicamento contiene 3 g de sacarosa por cada 5 mL de sacarosa en la dosis. Esto debe
tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con problemas hereditarios raros
de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasaisomaltasa
no deben tomar este medicamento.
Puede ser dañino para los dientes.
Este medicamento contiene propilhidroxibenzoato E216 y metilhidroxibenzoato E218. Estos
pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente tardías).
Este medicamento contiene solución de Sorbitol E420.
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructuosa no deben tomar este
medicamento. Este medicamento contiene amaranto E123. Éste puede causar reacciones alérgicas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

ácido valproico está contraindicado como tratamiento para la manía y la profilaxis de la migraña
durante el embarazo. Divalproex sódico/valproato sódico/ácido valproico

está contraindicado como
tratamiento para la epilepsia durante el embarazo a menos que no exista una alternativa adecuada
para tratar la epilepsia. Divalproex sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado en
mujeres en edad fértil a menos que cumplan las medidas para la prevención del embarazo
mencionadas.

Riesgo de la exposición a ácido valproico durante el embarazo
La monoterapia con valproato y la politerapia con ácido valproico se han asociado con desenlaces
anormales del embarazo. Los datos disponibles sugieren que la politerapia antiepiléptica que
incluya ácido valproico se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas que la
monoterapia con ácido valproico.
Malformaciones congénitas
Los datos obtenidos de un metanálisis (que incluyó registros y estudios de cohorte) han demostrado
que 10,73% de los niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con ácido valproico
durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (IC de 95%: 8,16 - 13,29). Existe más
riesgo de malformaciones mayores que en la población general, en la que el riesgo es
aproximadamente 2-3%. El riesgo es dependiente de la dosis, pero no puede establecerse un umbral
de dosis por debajo del cual no exista ningún riesgo.
Los datos disponibles muestran un aumento en la incidencia de malformaciones menores y
mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural,
dismorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, renales y
urogenitales, defectos en las extremidades (incluida aplasia bilateral del radio) y múltiples
anomalías que comprometen varios sistemas corporales.
Trastornos del Desarrollo
Los datos han demostrado que la exposición a ácido valproico en el útero puede tener efectos
adversos sobre el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece dependiente de
la dosis, pero un umbral de dosis debajo del cual no exista riesgo, no puede establecerse con base en
los datos disponibles. El periodo gestacional exacto del riesgo para estos efectos es incierto y la
posibilidad de un riesgo a través de todo el embarazo no puede descartarse.

Los estudios en niños preescolares expuestos en el útero a ácido valproico muestran que hasta 30-
40% experimentan retraso en su desarrollo inicial como por ejemplo, retraso para hablar y caminar,

bajas capacidades intelectuales, pobres habilidades con el lenguaje (hablar y comprender) y
problemas de memoria, posiblemente indicando trastornos del neurodesarrollo.
El cociente intelecual (IQ) medido en niños en edad escolar (edad 6 años) con antecedentes de
exposición en el útero al valproato fue en promedio 7-10 puntos menor que en los niños expuestos a
otros antiepilépticos.
Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, existe evidencia en niños
expuestos a ácido valproico, de que el riesgo de deterioro intelectual pueda ser independiente del
IQ de la madre.
Los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.
Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen mayor
riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y el autismo infantil
(aproximadamente 5 veces) en comparación con la población general del estudio.
Los datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden presentar
mayor probabilidad de desarrollar síntomas de trastorno de hiperactividad con déficit de
atención (THDA).

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil (ver información anterior y sección 4.4)
Si una mujer planea quedar embarazada
• Para la indicación para epilepsia: durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas de
la madre y el estado epiléptico con hipoxia puede presentar un riesgo específico de muerte para
la madre y el nonato.
• Para la indicación epilepsia: en mujeres que planean quedar embarazadas o que están
embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
• Para la indicación epilepsia: si una mujer planea quedar embarazada o queda
embarazada, deberá interrumpirse la terapia con valproato.
• Para la indicación epilepsia: en mujeres que planean quedar embarazadas deben realizarse
todos los esfuerzos, si es posible, para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes
de la concepción.

Si una mujer planea un embarazo
Para la indicación de epilepsia, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista
(preferiblemente) con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, debe reevaluar el tratamiento

con ácido valproico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible
para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir
la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoría
adicional sobre los riesgos de ácido valproico para el nonato de modo que apoye la toma de su
decisión informada con respecto a la planificación familiar.

Mujeres embarazadas
menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado (ver secciones 4.3 y 4.4), según lo
evaluado y decidido por el médico tratante.
Si una mujer que utiliza ácido valproico queda embarazada, debe remitirse inmediatamente a un
especialista (preferiblemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el
embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden
conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el nonato.
Si, a pesar de los riesgos conocidos de ácido valproico durante el embarazo y después de
consideración cuidadosa del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en
circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir ácido valproico para la epilepsia,
se recomienda:
• Utilizar la dosis efectiva más baja y dividir la dosis diaria de ácido valproico en varias dosis
pequeñas que se deben tomar durante el día. La utilización de una formulación de
liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar
concentraciones plasmáticas máximas altas
Todas las pacientes con un embarazo expuesto al ácido valproico y sus parejas deben considerar el
control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras
malformaciones.
La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del
embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los
embarazos.
Realice una evaluación de coagulación que incluya el recuento de plaquetas, el fibrinógeno y
el tiempo de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT)) en la madre
antes del parto.

- Se han reportado casos de síndrome hemorrágico muy raramente en neonatos

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
DEPAKENE® JARABE- CO

cuyas madres han
tomado ácido valproico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico está relacionado con
trombocitopenia, hipofibrinogenemia y/o con una disminución en otros factores de coagulación. La
afibrinogenemia también se ha reportado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe
distinguirse de la disminución de los factores de vitamina K inducidos por fenobarbital e inductores
enzimáticos. Por tanto, el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de
coagulación y los factores de coagulación deben investigarse en los neonatos.
- Se han reportado casos de hipoglicemia en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico
durante el tercer trimestre de su embarazo.
- Se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos cuyas madres han tomado ácido valproico
durante el embarazo.
- El síndrome de abstinencia (como por ejemplo, agitación, irritabilidad, hiperexcitabilidad,
nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos
alimenticios) puede ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último
trimestre de su embarazo.
Lactancia
ácido valproico se distribuye en la leche materna con una concentración que varía entre 1% a 10%
de los niveles séricos de la madre. Se han presentado trastornos hematológicos en neonatos
lactados/lactantes de madres tratadas
Se debe tomar la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con
divalproex sódico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la
terapia para la madre.
Fertilidad
Se ha reportado amenorrea, ovarios poliquísticos y aumento en los niveles de testosterona en
mujeres que utilizan ácido valproico La administración de ácido valproico también deteriora la fertilidad en los hombres Los informes de casos indican que
las disfunciones de fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento.

POSOLOGÍA:	SEGUN PRESCRIPCION MEDICA
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	ANTIEPILEPTICOS
CÓDIGO ATC:	N03AG01

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
DEPAKENE® JARABE- CO

TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

FICHA TÉCNICA DE FERBIN® JARABE.

COMPOSICIÓN: Cada 5 ml de jarabe contienen 250 mL de ácido valproico, excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: el ácido valproico incrementa los niveles cerebrales del ácido gama-amino butírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio.

Adicionalmente, influencia la conductancia (capacidad de transporte a través de los conductos iónicos de la membrana) de los iones sodio y potasio, con un efecto depresor directo sobre la membrana neuronal.

Está comprobado que la epilepsia se debe a descargas neuronales exageradas en las cuales hay una disminución importante del GABA (ácido gamma aminobutírico), principal neuroinhibidor del SNC. Independientemente de la etiología de la epilepsia, los niveles del GABA se encuentran disminuidos.

El mecanismo por el cual el ácido valproico actúa como preventivo en la migraña, no está bien establecido. Este fármaco al ser GABA-adrenérgico y tener acción sobre los receptores GABA, incluyendo aquellos del rafe dorsal, provoca una disminución de la descarga de las neuronas serotoninérgicas, previniendo la vasodilatación observada en las crisis de migraña.

Estos efectos antimigrañosos también pueden estar relacionados con la reducción de la hiperexcitabilidad ocasionada por el glutamato.

INDICACIONES:

Monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis, terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejos y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia. Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar, profilaxis de cefaleas del tipo migraña.

USOS CLÍNICOS:

- Epilepsia del tipo pequeño mal.

- Monoterapia y terapia auxiliar en pacientes con ataques epilépticos parciales o complejos que se producen solos o asociados con otros tipos de ataques simples y complejos y adicionalmente en aquellos pacientes con ataques epilépticos de varios tipos que incluyan aún los que no presentan ataques.
- En la epilepsia mioclónica y atónica se considera droga de elección. En las crisis de ausencia (simples o complejas) el ácido valproico es de elección. En las crisis generalizadas tónico clónicas. Formas mixtas de epilepsia.
- Como estabilizador del ánimo en enfermedad bipolar
- Como profilaxis de los ataques de migraña.

CONTRAINDICACIONES:

El ácido valproico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa. Está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG). Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido valproico. Está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. Está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas y en pacientes con porfiria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Hepatotoxicidad: se ha observado insuficiencia hepática que resulta en la muerte de los pacientes que recibieron ácido valproico. Normalmente estos incidentes ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento. Una hepatotoxicidad seria o fatal puede ir precedida de síntomas inespecíficos tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómitos. En los pacientes con epilepsia, también puede producirse una pérdida de control de las crisis. Los pacientes deben vigilarse estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deben realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y a intervalos frecuentes a partir de entonces, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben confiar totalmente en la bioquímica del suero, ya que estas pruebas pueden no ser anormales en todos los casos, aunque también deben considerar los

resultados de una cuidadosa historia clínica provisional y del examen físico. Debe tenerse precaución al administrar productos de ácido valproico a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes tratados con varios anticonvulsivantes, los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de ataques severos acompañados de retraso mental y con enfermedades cerebrales orgánicas, pueden estar en riesgo particular. La experiencia ha indicado que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el ácido valproico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse frente a los riesgos. Por encima de este grupo de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. El medicamento debe suspenderse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechosa o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática progresó a pesar de la discontinuación del fármaco. El ácido valproico está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la dna polimerasa mitocondrial ? (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG. La falla hepática inducida por ácido valproico y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes. Los desordenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desordenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes. En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el ácido valproico solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser

monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el ácido valproico por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática. **Pancreatitis**: se han reportado casos de pancreatitis mortal en niños y adultos que reciben ácido valproico. Algunos de los casos han sido descritos como hemorrágicos con rápida progresión de los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido poco después de su uso inicial, así como después de varios años de uso. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población general y ha habido casos en que la pancreatitis recurrió después de un redesafío con el ácido valproico. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2.416 pacientes, representando 1.044 paciente-año de experiencia. Los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia, podrían ser síntomas de pancreatitis que requieren una pronta evaluación médica. Si se diagnostica la pancreatitis, normalmente deberá suspenderse el ácido valproico. El tratamiento alternativo para la condición médica subyacente debe iniciarse tal como sea clínicamente indicado. **Trastornos del ciclo de la urea**: encefalopatía hiperamonémica, a veces mortal, se ha reportado después de la iniciación de la terapia del valproico en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco comunes, particularmente la deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes de comenzar la terapia del ácido valproico, debe considerarse en los pacientes siguientes una evaluación de los UCD: 1) con una historia de encefalopatía inexplicable o coma, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionadas con el embarazo o postparto, retraso mental inexplicable o historia de amoníaco o glutamina elevados en plasma; 2) aquellos con vómitos y letargo cíclicos, irritabilidad extrema episódica, ataxia, BUN bajo, evasión de proteínas; 3) aquellos con antecedentes familiares de ucd o una historia familiar de muertes infantiles inexplicables (especialmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de UCD. Los pacientes que desarrollan síntomas de la encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con ácido valproico, deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia con ácido valproico,) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea. **Comportamiento y pensamientos suicidas**: se ha reportado un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en los pacientes que toman AED para cualquier indicación. El mayor riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con AED se observó tan

temprano como una semana después de comenzar el tratamiento con AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos psiquiátricos o de otras condiciones, pero las diferencias del riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cambios inusuales en el estado de ánimo o del comportamiento. Al prescribir el ácido valproico, o cualquier otro AED debe sopesarse el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben los AED están asociadas con morbilidad y un aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas. Si surgen durante el tratamiento pensamientos o comportamientos suicidas, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar. Los pacientes, sus cuidadores y familias deben ser informados que los AED aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos acerca de autolesionarse. Los comportamientos de preocupación deben ser informados inmediatamente a los prestadores de servicios de salud. **Interacción con antibióticos carbapenem**: los antibióticos carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, provocando la pérdida del control de las crisis. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el carbapenem. La terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa debe considerarse si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si se deteriora el control de las crisis. **Somnolencia en los ancianos**: en un estudio doble ciego, multicéntrico del ácido valproico, en pacientes ancianos con demencia (con edad promedio de 83 años de edad), las dosis aumentaron a 125 mg/día hasta una dosis objetivo de 20 mg/kg/día. Una proporción significativamente mayor de pacientes con ácido valproico, tuvo somnolencia en comparación con el placebo y aunque no

tuvo poder estadístico, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las interrupciones de la terapia por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), hubo una reducida ingesta nutricional asociada con una pérdida de peso. Se observó una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos con una concentración basal de albúmina inferior, menor eliminación de ácido valproico, y un bun superior. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe aumentarse más lentamente y existir supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Las reducciones de la dosis o la interrupción del ácido valproico, deben considerarse en los pacientes con reducida ingesta de alimentos o de líquidos y en los pacientes con somnolencia excesiva. **Trombocitopenia**: la frecuencia de efectos adversos (especialmente enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. En un estudio clínico del ácido valproico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente una dosis de 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor de plaquetas = 75 x 10^9/l. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuó el tratamiento y su recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del ácido valproico, = 110 µg/ml (en mujeres) o = 135 µg/ml (en varones). En consecuencia, debe sopesarse el beneficio terapéutico que puede acompañar a las dosis más altas, frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos. **Mujeres con potencial de quedar embarazadas**: debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento. Esto es especialmente importante cuando el uso de ácido valproico, considerado para tratar una condición que usualmente no está asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña). Las mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan ácido valproico. **Uso en el embarazo**: desde que el uso del ácido valproico, se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando el uso de

ácido valproico, deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de ácido valproico, durante el embarazo. El ácido valproico está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo. La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con ácido valproico, a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con ácido valproico, durante el embarazo aún pesan más que los riesgos. La medicación antiepiléptica no debe descontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, descontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo. **Hiperamonemia**: se ha reportado hiperamonemia en asociación a la terapia con ácido valproico, y puede estar presente a pesar de tener pruebas de función hepática normal. En pacientes que desarrollen letargo o vómito inexplicados o cambios en el estado mental, se debe considerar una encefalopatía hiperamonémica y se deben medir los niveles de amonio. La hiperamonemia también debe considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amonio está aumentado, se debe descontinuar la terapia con ácido valproico. Las intervenciones apropiadas para manejar la hiperamonemia debe iniciarse y de manera subyacente investigar desordenes del ciclo de la urea. Elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan, requieren un monitoreo cercano de niveles en plasma de amonio. Si la elevación persiste, descontinuar la terapia con ácido valproico, debe considerarse. **Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante de topiramato**: la administración concomitante de topiramato y ácido valproico se ha asociado con hiperamonemia con o sin encefalopatía en pacientes que han tolerado cada medicación por separado. Los síntomas clínicos de la hiperamonemia a menudo incluyen alteraciones agudas del nivel de conciencia y/o de la función cognitiva con letargo o vomito. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia. En muchos casos, signos y síntomas disminuyen al descontinuar cada droga. Se sabe que la monoterapia con topiramato

se asocia con hiperamonemia. Pacientes con problemas innatos del metabolismo o actividad mitocondrial hepática reducida pueden tener un riesgo incrementado de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción entre el topiramato y el ácido valproico puede exacerbar defectos enmascarados existentes en personas susceptibles. **Hipotermia**: la hipotermia, definida como una caída involuntaria en la temperatura corporal a <35°c (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con ácido valproico, conjuntamente con y en ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa puede ocurrir también en pacientes con administración simultánea de topiramato con ácido valproico, después de comenzar el tratamiento de topiramato o después de aumentar la dosis diaria del topiramato. Se debe considerar descontinuar el topiramato en pacientes que desarrollen hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en sistemas de órganos mayores como el cardiovascular o respiratorio. El manejo clínico debe incluir examen de niveles de amonio. **Atrofia cerebral**: existen reportes post-mercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de ácido valproico. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con ácido valproico deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser descontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de ácido valproico, advertencias y precauciones generales: debido a informes de trombocitopenia, inhibición de la fase secundaria de la agregación de plaquetas y parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, bajo fibrinógeno), se recomienda hacer recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciban ácido valproico, tengan recuentos de plaquetas y control de los parámetros de coagulación antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del ácido valproico, como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron en promedio aproximadamente 50 mg/kg/día, tuvieron al menos un valor del recuento de plaquetas = 75 x 10^9/l. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuó el tratamiento y el recuento de plaquetas regresó a la normalidad. En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas

se normalizaron con el tratamiento continuo. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a varones). La evidencia de hemorragia, hematomas o de un trastorno de la hemostasis o de la coagulación, es una indicación para la reducción de la dosis o el retiro de la terapia. Dado que el ácido valproico, puede interactuar con medicamentos administrados simultáneamente, que son capaces de inducción enzimática, se recomienda evaluar periódicamente la concentración del valproico y de las drogas concomitantes en plasma al principio de la terapia el valproico es eliminado parcialmente en la orina como un metabolito ceto, que puede llevar a una interpretación errónea de la prueba de cetona en orina. Ha habido reportes de pruebas de la función tiroidea alterada, asociada con el valproico. Se desconoce la importancia clínica de estos reportes. Existen estudios in vitro que sugieren que el valproico estimula la replicación del virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. Se desconoce la consecuencia clínica, si la hubiere. Además, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que reciben terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la vigilancia periódica de la carga viral de los pacientes infectados con el vih que recibieron valproico o de aquellos pacientes infectados clínicamente con el CMV. Los pacientes con una deficiencia de palmitoiltransferasa carnitina subyacente (CPT) tipo ii deben ser advertidos del mayor riesgo de rabdomiolisis cuando se toma valproico. **Reacciones de hipersensibilidad multiórgano**: se han reportado raramente reacciones de hipersensibilidad multiórgano, en estrecha asociación temporal después de la iniciación de la terapia del valproato, en pacientes adultos y pediátricos (tiempo promedio de detección 21 días; intervalo de 1 a 40). Aunque hubo un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se informó de al menos una muerte. Los signos y síntomas de este desorden fueron diversos; sin embargo, los pacientes normalmente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción cutánea, asociadas con la participación de otros sistemas de órganos. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anomalías de la prueba de función hepática, anormalidades hematológicas (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en su expresión, pueden producirse otros síntomas y signos del sistema de órganos no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, debe suspenderse la terapia con valproato y comenzar

un tratamiento alternativo. Aunque se desconoce la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome, la experiencia entre drogas asociada con hipersensibilidad multiórgano indicaría que sería una posibilidad.

Información para los pacientes: los pacientes y guardianes deben ser advertidos que el dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis y por lo tanto requieren prontamente una evaluación médica adicional. Debería informarse a los pacientes y guardianes de los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica y sugerirles de informar al prescriptor si alguno de estos síntomas se producen. Ya que el ácido valproico puede producir depresión de SNC, especialmente cuando se combina con otro depresor del SNC (p. ej., alcohol), los pacientes deben ser advertidos de no participar en actividades peligrosas, tales como conducir un automóvil u operar maquinaria peligrosa, hasta que se sepa que no están somnolientos a causa del medicamento. Dado que el ácido valproico ha sido asociado con ciertos tipos de defectos de nacimiento, las pacientes femeninas en edad fértil que consideren el uso del divalproato sódico, deben ser advertidas de los riesgos asociados con el uso del divalproato sódico durante el embarazo. Existen raros reportes de residuo de la medicación en heces, algunos de los cuales se han observado en pacientes con trastornos gastrointestinales anatómicos (incluyendo ileostomía o colostomía) o funcionales, con tiempos acortados del tránsito GI. En algunos reportes se han observado residuos de la medicación en el contexto de diarrea. Se recomienda verificar los niveles del ácido valproico en plasma, en los pacientes que tienen residuos de la medicación en las heces y deberá vigilarse la condición clínica del paciente. Si es clínicamente indicado, podrá considerarse un tratamiento alternativo. **Uso pediátrico**: la experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las

concentraciones del ácido valproico no ligado. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valproico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valproico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas. La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días de edad) y en ratas juveniles (14 días de edad), son similares a las observadas en las ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la máxima dosis diaria humana recomendada, sobre una base de mg/m2. No se observaron estos hallazgos a la dosis de 90 mg/kg ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m2. **Uso geriátrico**: no se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos dobles ciegos prospectivos, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores. La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes. Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con la droga e interrupción de la droga debido a la somnolencia. Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o descontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva.

POSOLOGIA Y DOSIFICACION: Iniciar con 15 mg/kg de peso al día, con incrementos de 5-10 mg cada semana, hasta lograr el control.
La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg de peso al día. Si la dosis es mayor a 250 mg/día, fraccionar en 2 o más tomas.

FARMACOCINÉTICA: El ácido valproico posee una absorción rápida por vía oral con una biodisponibilidad aproximada de 80%. El pico de concentración plasmática se observa entre 1

a 4 horas y se retarda con estómago lleno. El volumen de distribución se encuentra entre 0,1 y 0,4 L/kg. La concentración del valproato en plasma con efecto terapéutico está entre 50 y 100 mg/ml. Se liga a las proteínas plasmáticas en un 90%. La concentración en el LCR alcanza el 10% de la plasmática. Se metaboliza en hígado por conjugación, en menor medida por oxidación y por el sistema citocromo P-450 CYP2C9. Se excreta por orina, heces y leche materna. Su vida media es de aproximadamente 15 horas.

RESTRICCIONES ESPECIALES: Puede producir somnolencia y potenciar depresores del sistema nervioso central. Mantener fuera del alcance de los niños.

CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN: Venta bajo fórmula médica

PRESENTACIÓN:

- FERBIN®, jarabe frasco por 120 mL con agradable sabor a cereza. Reg. San. INVIMA 2016M-0004827-R1

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Valproato de sodio 115,25 mg / mL solución inyectable.
NOMBRE DE MARCA	ProvalNova ®
COMPOSICIÓN	Cada 5 mL de Solución inyectable contiene Valproato de sodio 576,25 mg (Equivalentes a 500 mg de Ácido valproico), edetato disódico y agua para inyección.
FABRICANTE	Balance Pharma S.A.S Laboratorios Ryan de Colombia S.A.S
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Cambridge Pharmaceutical S.A.S.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2021M-0016565-R1
EXPENDIENTE N°	20079602
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	N03AG01
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior a 30 °C
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Caja plegadiza por 5 viales con 5 mL: 15,3 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja plegadiza por 5 viales con 5 mL** de solución inyectable. **Caja plegadiza por 10 viales con 5 mL** de solución inyectable. **Caja plegadiza por 25 viales con 5 mL** de solución inyectable.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Solución translúcida, transparente y libre de partículas visibles e inodora.	Interna

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Peso específico	Entre 0,950 y 1,150 a 25°C	Interna
Identificación A	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación de la valoración se corresponde con el de la preparación estándar, obtenido según se indica en la valoración.	USP vigente
Identificación B	El espectro UV del pico principal de la solución de muestras corresponde al de la solución estándar obtenido en la prueba de valoración.	
Identificación C	Cumple con los requisitos de las pruebas para Sodio <191>.	
Volumen de inyección	El volumen no es menor que el volumen nominal de los envases examinados individualmente: 5 mL.	
pH	Entre 7,0 y 9,0 a 25 °C	
Partículas en inyectables	Partículas ≥ 10 µm: máximo 3.000 por recipiente. Partículas ≥ 25 µm: máximo 300 por recipiente.	
Valoración	No menos que 90,0% y no más que 110,0% de la cantidad declarada de Ácido valpróico ($C_8H_{16}O_2$).	
Uniformidad de unidades de dosificación	**Para 10 unidades:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0%. **Para 30 unidades:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0% y ningún valor es menor que [1-(0,01)*(L2)]*M y ningún valor es mayor a [1+(0,01)*(L2)]* M.	
Prueba de Esterilidad	Ausencia de crecimiento microbiano.	
Prueba de Endotoxinas bacterianas	Menos de 23 UE/mL de solución inyectable.	

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	21-12-2017	Documento nuevo	John Alejandro Restrepo, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	26-09-2018	1. Se eliminan las pruebas de "Presentación" y "Aspecto de la solución". 2. Se modifica la especificación de la prueba "Volumen de Inyección". 3. Se modifica en el campo de REFERENCIA "Farmacopea USP Edición No. 38" por "USP 41". 4. Se modifica la referencia de la prueba "Peso específico", antes: "Farmacopea USP Edición No. 38", ahora: "Interna".	Edgar Colorado, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
3	10-06-2021	1. Actualización de logo organizacional 2. Se adiciona la prueba de identificación B y se actualiza la prueba de identificación C 3. Actualización de la prueba volumen de inyección. Acorde al control de cambios CC-2021-023	Dubalier Henao, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad
4	17-11-2021	1. Actualización del registro sanitario que pasa de INVIMA 2015M-0016565 al INVIMA 2021M-0016565-R1. 2. Inclusión del fabricante LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S, De acuerdo a lo aprobado en la Resolución 2021043855 otorgada el 1 de Octubre de 2021. 3. Cambio en el nombre del documento debido a que acorde al Decreto 677 de 1995 los inyectables deben nombrarse por unidad de dosis.	Alejandra González, Analista de Desarrollo de Producto	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad
5	01-03-2022	Se adiciona la prueba de uniformidad de unidades de dosificación para dar cumplimiento al capítulo general <905> de la USP.	Alejandra González, Analista de Procesos MOB	Yuliana Figueroa, Coordinadora de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad
6	29-04-2022	1. Se actualizan los fabricantes antes Cambridge Pharmaceutical S.A.S. por Balance Pharma S.A.S acorde a la resolución No. 2021056881 de 20 de diciembre de 2021. 2. Se actualiza el encabezado de documento adicionando Vigente hasta.	María Paula Tamayo, Analista de Procesos MOB	Yuliana Figueroa, Coordinador de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
MP.Tamayo		**Y.Figueroa**		**L.Gaviria**	
Nombre:	Maria Paula Tamayo	**Nombre:**	Yuliana Figueroa	**Nombre:**	Luisa Gaviria
Cargo:	Analista de Procesos MOB	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad	**Cargo:**	Jefe de Control de Calidad
Fecha:	28-04-2022	**Fecha:**	29-04-2022	**Fecha:**	29-04-2022

CCDS Valcote tabletas

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA

(CCDS, por sus siglas en inglés)

NOMBRE DEL PRODUCTO
Valcote® 250 mg
Divalproato sódico
Equivalente a 250 mg de ácido valproico
Valcote® 500 mg
Divalproato sódico
Equivalente a 500 mg de ácido valproico
Tabletas con cubierta entérica.
Venta bajo fórmula médica

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Divalproato sódico tabletas es suplido en dos concentraciones equivalentes a 250 mg y 500 mg de ácido valpróico

Para la lista completa de excipientes, ver la sección lista de excipientes.

FORMA FARMACÉUTICA

Valcote 250 mg tabletas con cubierta entérica:
Tabletas color durazno.

Valcote 500 mg tabletas con cubierta entérica:
Tabletas color lavanda.

VIA DE ADMINISTRACION

Oral

PARTICULARES CLÍNICOS

INDICACIONES

Epilepsia

Las tabletas del divalproato sódico con cubierta entérica están indicadas como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis.

Las tabletas del divalproato sódico con cubierta entérica también están indicadas para su uso como terapia coadyuvante y única en el tratamiento de las crisis de ausencia simples y complejos y complementariamente en los pacientes con múltiples tipos de crisis que incluyen las crisis de ausencia.

La ausencia simple se define como una obnubilación muy breve sensorial o pérdida del conocimiento, acompañada de ciertas descargas epilépticas generalizadas, sin otros signos clínicos detectables.
La ausencia compleja es el término usado cuando otros signos están presentes también.

Manía

Las tabletas del divalproato sódico con cubierta entérica están indicadas para el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar.

Un episodio maniaco es un período distinto de humor anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Los síntomas típicos de la manía incluyen presión al hablar, hiperactividad motora, reducida necesidad para dormir, vuelo de ideas, grandiosidad, juicio pobre, agresividad y posible hostilidad.

La eficacia de las tabletas del divalproato sódico fue establecida en un estudio de tres semanas, con pacientes que cumplieran los criterios DSM-III-R para el trastorno bipolar, que fueron hospitalizados por manía aguda (ver **PROPIEDADES FARMACODINAMICAS** – Estudios clínicos).

La eficacia y la seguridad del divalproato sódico para uso a largo plazo en la manía, es decir, más de 3 semanas, no ha sido evaluada sistemáticamente en los estudios clínicos controlados. Por lo tanto, los médicos que eligen utilizar el divalproato sódico durante períodos prolongados, deben reevaluar continuamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente.

Migraña

Las tabletas del divalproato sódico están indicadas para la profilaxis de cefaleas del tipo migraña. No existe evidencia que el divalproato sódico sea útil en el tratamiento agudo de cefaleas del tipo migraña.

Ya que el ácido valproico puede ser un peligro para el feto, debe considerarse el uso del divalproato sódico en mujeres con potencial de procrear, sólo después de que este riesgo haya sido discutido completamente con la paciente y que se hayan sopesado los beneficios potenciales del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - uso en embarazo** e **información para los pacientes**).

Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para la declaración sobre disfunción hepática fatal.

CCDS Valcote tabletas

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA

(CCDS, por sus siglas en inglés)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

General

Las tabletas del divalproato sódico están destinadas para administración oral y deben deglutirse completas sin masticarlas.

Epilepsia

Las tabletas del divalproato sódico están indicadas como monoterapia y como terapia coadyuvante en crisis complejas parciales en pacientes adultos y pediátricos mayores de 10 años de edad y en los crisis de ausencia simples y complejas en pacientes adultos y adolescentes. Como la dosificación del divalproato sódico es valorada de forma ascendente, pueden verse afectadas las concentraciones del fenobarbital, carbamazepina y/o fenitoína (véanse **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO**).

Crisis complejas parciales (CPS, por sus siglas en inglés)

Para adultos y niños de 10 años de edad o mayores.

Monoterapia (terapia inicial)

El divalproato sódico no ha sido estudiado sistemáticamente como tratamiento inicial. Los pacientes deben iniciar la terapia a la dosis de 10 a 15 mg/kg/día. Debe aumentarse la dosis en 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día.
Si no se ha conseguido una respuesta clínica satisfactoria, deben medirse los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 µg/mL). No puede hacerse ninguna recomendación sobre la seguridad del valproato para uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día.

La probabilidad de trombocitopenia aumenta significativamente a las concentraciones plasmáticas totales mínimas del valproato por encima de 110 µg/mL en mujeres y de 135 µg/mL en los hombres. El beneficio del control mejorado de las crisis con dosis más altas, debe ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas (**ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: trombocitopenia**).

Conversión a la monoterapia

Los pacientes deben iniciar terapia a la dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debería incrementarse de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Normalmente se logra una óptima respuesta clínica a dosis diarias inferiores a 60 mg/kg/día.

Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 µg/mL). No puede hacerse ninguna recomendación sobre la seguridad del valproato para uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. Las dosis de los medicamentos antiepilepsia administrados simultáneamente (AED, por sus siglas en inglés) pueden normalmente reducirse en aproximadamente un 25% cada dos semanas. Esta reducción puede comenzar al inicio de la terapia del divalproato sódico o retrasarse una o dos semanas, si existe una preocupación que los crisis ocurran con mayor probabilidad con una reducción. La velocidad y la duración del retiro de la AED concomitante pueden ser muy variables y los pacientes deben vigilarse estrechamente durante este período, por incremento en la frecuencia de crisis.

Terapia coadyuvante

El divalproato sódico puede añadirse al régimen del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis puede incrementarse de 5 a 10 mg/kg/semana para alcanzar una respuesta clínica óptima. Normalmente se logra una óptima respuesta clínica a dosis diarias por debajo de 60 mg/kg/día. Si no se ha logrado una respuesta clínica satisfactoria, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no en el rango terapéutico generalmente aceptado (50 a 100 µg/mL). No puede hacerse ninguna recomendación sobre la seguridad del valproato para uso a dosis superiores a 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede 250 mg deberá administrarse en dosis divididas.

En un estudio de terapia coadyuvante para las crisis complejas parciales en el que los pacientes estaban recibiendo carbamazepina o fenitoína además del divalproato sódico, no se necesitó ningún ajuste de la dosis de la carbamazepina ni de la fenitoína (véanse **ESTUDIOS CLÍNICOS**). Sin embargo, ya que el valproato puede interactuar con éstas y otras FAE administradas simultáneamente, así como también con otras fármacos, se recomiendan determinaciones periódicas de la concentración de los FAE en plasma durante el curso temprano de la terapia (véanse **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO**).

Crisis de ausencia simples y complejas

La dosis inicial recomendada es de 15 mg/kg/día, aumentando a intervalos de una semana de 5 a 10 mg/kg/día, hasta que las crisis sean controladas o para impedir aumentos posteriores de los efectos secundarios. La máxima dosis recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis diaria total excede 250 mg deberá administrarse en dosis divididas.

No se ha establecido una buena correlación entre la dosis diaria, las concentraciones séricas y el efecto terapéutico. Sin embargo, una concentración terapéutica del valproato en suero para la mayoría de los pacientes con crisis de ausencia debe estar en el rango de 50 a 100 µg/mL. Algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones en suero inferiores o superiores (véase **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Ya que la dosis del divalproato sódico es valorada de forma ascendente, pueden verse afectadas las concentraciones del fenobarbital y/o de la fenitoína en sangre (véanse **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO**).

Los fármacos antiepilepticos no deben suspenderse abruptamente en pacientes en quienes el fármaco es administrado para prevenir las crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estado epiléptico con ocurrencia de hipoxia y amenaza para la vida.

Conversión del ácido valproico al divalproato sódico

En los pacientes que recibieron previamente terapia del ácido valproico (Depakene®), los productos del divalproato sódico (Valcote®) deben iniciarse a la misma dosis diaria y al mismo esquema de dosificación. Después de que el paciente se estabiliza con un producto de divalproato sódico, puede elegirse un esquema de dosificación de dos o tres veces al día en los pacientes seleccionados.

Manía

La dosis inicial recomendada es de 750 mg diarios en dosis divididas. La dosis debe incrementarse tan rápido como sea posible para alcanzar la dosis terapéutica más baja que produzca el efecto clínico deseado o el intervalo deseado de las concentraciones en plasma. En estudios clínicos controlados con placebo de la manía aguda, los pacientes fueron dosificados para obtener una respuesta clínica a una concentración plasmática mínima entre 50 y 125 µg/mL. Las concentraciones máximas se alcanzaron generalmente en el lapso de 14 días. La dosis máxima recomendada es de 60 mg/kg/día.

No hay ningún cuerpo de evidencia disponible proveniente de estudios controlados, para guiar a un clínico en el manejo a largo plazo de un paciente que mejora durante el tratamiento, con el divalproato sódico, de un episodio maníaco agudo. Si bien se convino en general que el tratamiento farmacológico más allá de una respuesta aguda de manía, es deseable tanto para el mantenimiento de la respuesta inicial como para la prevención de nuevos episodios maníacos, sistemáticamente no se obtienen datos para soportar los beneficios del divalproato sódico en ese tratamiento a mayor plazo. Aunque no existe ningún dato de eficacia que se refiera concretamente al tratamiento anti-maníaco a largo plazo con el divalproato de sodio, la seguridad del divalproato sódico en el uso a largo plazo está soportada con los datos de revisiones de registros, que incluyen aproximadamente 360 pacientes tratados con el divalproato sódico por más de tres meses.

Migraña

La dosis inicial recomendada es de 250 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis hasta de 1.000 mg/día. En los ensayos clínicos no hubo pruebas que dosis mayores condujeran a una mayor eficacia.

Recomendación de la dosificación general

Población geriátrica

Debido a una disminución en la eliminación del valproato no ligado y posiblemente una mayor sensibilidad a la somnolencia en las personas de edad, debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes.

La dosis debe aumentarse más lentamente y con supervisión periódica de la ingesta de líquidos y nutricional, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Deben considerarse reducciones de la dosis o interrupción del valproato en pacientes con disminuida ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.
La dosis terapéutica final debe lograrse basándose en la respuesta clínica (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: somnolencia en los ancianos** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – población geriátrica**).

Eventos adversos relacionados con la dosis

La frecuencia de efectos adversos (especialmente elevadas enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. La probabilidad de trombocitopenia parece aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato ≥ 110 µg/mL (mujeres) o ≥ 135 µg/mL (varones) (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - trombocitopenia**). El beneficio del mayor efecto terapéutico con dosis más altas se debe sopesar frente a la posibilidad de una mayor incidencia de reacciones adversas.

Irritación gastrointestinal

Los pacientes que experimentan irritación gastrointestinal pueden beneficiarse de la administración del fármaco con los alimentos o aumentar lentamente la dosis a partir de un bajo nivel inicial.

CONTRAINDICACIONES

El valproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: hepatotoxicidad**).

El valproato de sodio está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG) (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - hepatotoxicidad**).

El valproato de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: reacciones de hipersensibilidad de órganos múltiples**).

El valproato de sodio está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: trastornos del ciclo de la urea**).

El valproato de sodio está contraindicado para profilaxis de cefalea por migraña en mujeres embarazadas (Ver sección **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS – Uso en embarazo y Embarazo y Lactancia)**

El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hepatotoxicidad

Se presentó insuficiencia hepática, con resultado fatal en pacientes que recibieron ácido valproico. Estos incidentes se presentaron generalmente durante los primeros seis meses de tratamiento. La hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida de síntomas inespecíficos, tales como malestar, debilidad, letargo, edema facial, anorexia y vómito. En pacientes con epilepsia, también se puede presentar una pérdida del control de la crisis. Los pacientes deberán ser monitoreados estrechamente por la aparición de estos síntomas. Deberán realizarse pruebas de la función hepática, antes de la terapia y posteriormente, a intervalos frecuentes, especialmente durante los primeros seis meses de la terapia con el valproato. Los médicos, sin embargo, no deberán confiar únicamente en la bioquímica sérica, dado que estas pruebas pueden no estar anormales en todos los casos, sino que también deberán considerar los resultados de una cuidadosa evaluación de la historia clínica y el examen físico.

Se deberá tener precaución al administrar productos con valproato de sodio a pacientes con un historial de enfermedad hepática previa.

Los pacientes que reciben múltiples agentes anticonvulsivantes,(antiepilepticos) los niños, aquellos con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos convulsivos severos acompañados por retardo mental y aquellos con enfermedad cerebral orgánica, pueden estar en un riesgo especial. La experiencia ha demostrado que los niños menores de dos años, están en un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando se usa el valproato de sodio en este grupo de pacientes, esto deberá hacerse con extrema cautela y como agente único. Se deberán sopesar los beneficios de la terapia frente a los riesgos.

El uso del valproato de sodio no ha sido estudiado en niños menores de dos años de edad. En niños mayores, la experiencia en epilepsia con productos a base de valproato, ha mostrado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en los grupos de pacientes progresivamente mayores.

El fármaco deberá descontinuarse inmediatamente en presencia de disfunción hepática significativa, sospechada o aparente. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la descontinuación del fármaco (ver, **CONTRAINDICACIONES**).

Divalproato de sodio está contraindicado en pacientes que tengan desordenes mitocondriales conocidos causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial γ (POLG; ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher Syndrome) y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche que tengan un desorden asociado a POLG [Ver sección **CONTRAINDICACIONES**].

La falla hepática inducida por valproato y la muertes asociadas al hígado se han reportado en pacientes con síndromes neuro-metabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen para la DNA polimerasa γ mitocondrial (POLG) (ej: síndrome de Alpers-Huttenlocher) en una tasa mayor que los pacientes sin estos síndromes.

Los desórdenes relacionados a la POLG deben sospecharse en pacientes con historia familiar o síntomas sugestivos de desórdenes relacionados a la POLG, incluyendo pero no limitados a encefalopatía inexplicada, epilepsia refractaria (focal, mioclónica) estatus epiléptico como presentación, retrasos del desarrollo, retraso psicomotor, neuropatía axonal sensorimotora, miopatía cerebelar, ataxia, oftalmoplegía, o migraña complicada con aura occipital. Testear mutaciones de POLG debe realizarse acorde a la práctica clínica vigente para el diagnóstico de dichos desordenes.

En pacientes mayores a dos años de edad, en quienes clínicamente se sospeche alguna enfermedad mitocondrial hereditaria, el divalproato de sodio solo debe ser usado después que otros anticonvulsivantes han fallado. Este grupo de pacientes deben ser monitorizados estrictamente durante el tratamiento con el divalproato de sodio por el desarrollo de lesiones hepáticas agudas mediante seguimiento clínico y monitoreo paraclínico de función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis con amenaza a la vida, tanto en niños como en adultos que recibieron valproato. Algunos de estos casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos ocurrieron poco después del uso inicial, así como después de muchos años de uso. La tasa basada en los casos reportados excede la esperada para la población general y ha

habido casos en los cuales la pancreatitis recurrió después de un nuevo tratamiento con valproato. En los estudios clínicos, hubo dos casos de pancreatitis sin etiología alternativa en 2,416 pacientes, representando 1,044 pacientes-años de experiencia.

Se deberá alertar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia, pueden ser síntomas de pancreatitis que requieren de rápida evaluación médica. Si se diagnostica pancreatitis, generalmente se deberá descontinuar el valproato. Deberá iniciarse tratamiento alternativo para la condición médica subyacente, según indicación clínica.

Trastornos del ciclo de la urea (TCU)

Se ha reportado encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, luego de la iniciación de la terapia con valproato, en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anormalidades genéticas poco comunes, particularmente por deficiencia de la ornitina trans-carbamilasa.

Antes de comenzar la terapia con valproato, debiera ser considerada una evaluación por TCU en los siguientes pacientes: 1) aquellos con antecedentes de coma o encefalopatía inexplicable, encefalopatía asociada con carga proteica, encefalopatía relacionada con embarazo o post parto, retraso mental inexplicable o historia de glutamina o amonio plasmático elevado; 2) aquellos con letargo y vómitos cíclicos, episodios de irritabilidad extrema, ataxia, bajo nitrógeno de urea en sangre (BUN), supresión proteica; 3) aquellos con antecedentes familiares de TCU o antecedentes familiares de muertes inexplicables en niños (particularmente hombres); 4) aquellos con otros signos o síntomas de TCU. Los pacientes que desarrollan síntomas de encefalopatía hiperamonémica inexplicable mientras reciben terapia con el valproato, deben recibir rápido tratamiento (incluyendo descontinuación de la terapia con el valproato) y ser evaluados por trastornos subyacentes del ciclo de la urea (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hiperamonemia y encefalopatía asociadas con el uso concomitante del Topiramato**).

Comportamiento e ideas suicidas

Se ha reportado un incremento en el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas, en pacientes que toman un (FAEs) para cualquier indicación. Se observó aumento del riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con los FAEs antes de una semana luego del comienzo del tratamiento y persistió durante el tratamiento evaluado. El riesgo relativo por pensamiento o comportamiento suicida, fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Los pacientes tratados con un FAE para cualquier indicación deben ser vigilados por la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o de comportamiento.

Cualquiera que considere la prescripción del valproato de sodio inyectable o cualquier otro FAE, debe sopesar el riesgo de los pensamientos o comportamientos suicidas frente al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben los FAEs, están en sí mismo asociadas con morbilidad y con un incremento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Si los pensamientos y comportamientos suicidas surgen durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas, en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser advertidos que los FAE aumenta el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deben ser advertidos de la necesidad de estar alertas por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o aparición de ideas suicidas, comportamiento suicida o pensamientos para autolesión. Toda conducta preocupante debe reportarse inmediatamente a los profesionales en atención médica.

Interacción con los antibióticos tipo Carbapenem

Los antibióticos tipo carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem) pueden reducir las concentraciones del ácido valproico en suero a niveles subterapéuticos, resultando en pérdida del control de la crisis. Las concentraciones séricas del ácido valproico , deben controlarse frecuentemente después de iniciar la terapia con los antibióticos carbapenem. Debe considerarse una terapia alterna antibacteriana o anticonvulsiva, si las concentraciones del ácido valproico en suero bajan significativamente o si se deteriora el control de la crisis (ver **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO – Antibióticos Carbapenem**).

Somnolencia en los ancianos

En un estudio multi-céntrico, doble ciego del valproato en pacientes de edad avanzada con demencia (edad promedio de 83 años), las dosis aumentaron en 125 mg/día hasta una dosis propuesta de 20 mg/Kg/día.

Una proporción más alta de pacientes con valproato presentó somnolencia, en comparación con el placebo y aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, hubo una mayor proporción de pacientes con deshidratación. Las descontinuaciones por somnolencia también fueron significativamente superiores que con el placebo. En algunos pacientes con somnolencia (aproximadamente la mitad), se asoció con una menor ingesta

nutricional y pérdida de peso. Había una tendencia en los pacientes que experimentaron estos eventos ya que presentaban una menor concentración basal de albúmina, menor depuración del valproato y BUN más alto. En los pacientes ancianos, la dosificación debería aumentarse más lentamente y con monitoreo frecuente de la ingesta de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. Se deberá considerar la reducción de la dosis o la descontinuación del valproato en pacientes con una menor ingesta de alimentos o líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Trombocitopenia

La frecuencia de efectos adversos (especialmente niveles elevados de enzimas hepáticas y trombocitopenia) puede tener relación con la dosis. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día, en promedio, tuvieron al menos una cifra de plaquetas ≤ 75 x 10^9/L. Aproximadamente la mitad de estos pacientes descontinuaron el tratamiento, retornando el recuento de plaquetas a niveles normales. En los pacientes restantes, el recuento de plaquetas se normalizó mientras se continuaba con el tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones del valproato ≥ 110 µg/mL (en mujeres) o ≥ 135 µg/mL (en hombres). El beneficio terapéutico, que puede acompañar las dosis más altas, debería por lo tanto ser sopesado frente a la posibilidad de una mayor incidencia de efectos adversos.

Crisis post-traumáticas

Se realizó un estudio para evaluar el efecto del valproato, administrado por vía intravenosa (IV), en la prevención de las crisis post-traumáticos en pacientes con trauma agudo de cráneo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir valproato IV, administrado por una semana (seguido por productos orales de valproato, ya fuera por uno o seis meses, según la asignación aleatoria al tratamiento) o fenitoína IV, administrada por una semana (seguida por el placebo).

En este estudio se encontró que la incidencia de muerte fue mayor en los dos grupos asignados al tratamiento con valproato, comparada con la tasa de los pacientes asignados al grupo de tratamiento con fenitoína IV (13% versus 8.5%, respectivamente).

Muchos de estos pacientes estuvieron críticamente enfermos, con lesiones múltiples y/o severas y la evaluación de las causas de muerte no sugirió ninguna causa específica relacionada con el fármaco. Además, en ausencia de un control concomitante con placebo, durante la semana inicial de la terapia endovenosa, es imposible determinar si la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con valproato, fue mayor o menor que la que se esperaba en un grupo similar, no tratado con valproato, o si la tasa observada en los pacientes tratados con fenitoína IV, fue inferior de lo que se esperaba. No obstante, hasta

que no se cuente con más información, es prudente no utilizar el valproato de sodio en pacientes con trauma agudo de cráneo para la profilaxis de las crisis post-traumáticos.

Mujeres con potencial de quedar embarazadas

Debido al riesgo del feto de malformaciones congénitas mayores (incluyendo defectos del tubo neural) el ácido valproico debe ser considerado en mujeres con potencial de quedar embarazadas solamente que el riesgo haya sido extensamente discutida con la paciente y sopesada versus los beneficios potenciales del tratamiento (ver sección **EMBARAZO Y LACTANCIA**).

Esto es especialmente importante cuando el uso de valproato es considerado para tratar una condición que usualmente no esté asociada con lesión permanente o muerte (ej: migraña).

La mujeres con potencial de quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras usan valproato.

Uso en el embarazo

Desde que el uso del divalproato se ha asociado a ciertos defectos de defectos congénitos, las mujeres en edad reproductiva que estén considerando de uso de divalproato de sodio deben ser aconsejadas acerca del riesgo asociado al uso de divalproato de sodio durante el embarazo. (ver sección **EMBARAZO Y LACTANCIA)**

Valproato está contraindicado para la profilaxis de migraña durante el embarazo (ver sección **CONTRAINDICACIONES)**

La mujeres que sufran de epilepsia o trastorno bipolar que estén embarazadas o planeen quedar embarazadas no deben ser tratadas con valproato a no ser que otras terapias hayan fallado en obtener un adecuado control sintomático o son de otra manera inaceptables. En aquellas mujeres, los beneficios del tratamiento con valproato durante el embarazo aún pesan más que los riesgos. (ver sección **EMBARAZO Y LACTANCIA)**

La medicación antiepiléptica no debe descontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la medicación esté siendo administrada para evitar convulsiones mayores por la fuerte posibilidad de precipitar un estatus epiléptico con hipoxia concomitante y amenaza la vida. En casos individuales donde la severidad y frecuencia del desorden convulsivo sea tal que no pongan en riesgo para el paciente, descontinuar la droga debe ser considerado antes de y durante el embarazo. Sin embargo, no puede decirse con ninguna seguridad que incluso convulsiones menores no pongan algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia, en asociación con la terapia con valproato y puede estar presente a pesar de las pruebas de la función hepática normales. En pacientes que desarrollan episodios inexplicables de letargo y vómitos o cambios en su estado mental, debería ser considerada la encefalopatía hiperamonémica y medir el nivel de amonio. También debe considerarse la hiperamonemia en pacientes que presentan hipotermia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hipotermia**). Si el amonio aumenta, la terapia de valproato debe ser descontinuada. Deben iniciarse intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia y dichos pacientes deben someterse a investigación por trastornos subyacentes del ciclo de la urea (ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del ciclo de la urea** e **Hiperamonemia y Encefalopatía asociada al uso concomitante del Topiramato)**.

Las elevaciones asintomáticas del amonio son más comunes y cuando se presentan requieren estrecho control de los niveles de amonio plasmáticos. Si la elevación persiste, se debe considerar la descontinuación de la terapia con el valproato.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada al uso concomitante del Topiramato

La administración concomitante del topiramato y del ácido valproico ha sido asociada con hiperamonemia, con o sin encefalopatía, en los pacientes que han tolerado cualquiera de estos fármacos solos. En los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica, a menudo se incluyen alteraciones agudas en el nivel de la conciencia y/o en la función cognitiva, con letargo o vómitos. La hipotermia también puede ser una manifestación de hiperamonemia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hipotermia**). En la mayoría de los casos, los síntomas y signos disminuyeron con la descontinuación de cualquiera de los fármacos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

No se sabe si la monoterapia del topiramato se asocia con la hiperamonemia.

Los pacientes con fallas innatas del metabolismo o reducción de la actividad mitocondrial hepática, pueden estar en un riesgo mayor de hiperamonemia, con o sin encefalopatía. Aunque no haya sido estudiada, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o desenmascarar deficiencias en personas susceptibles **(**ver **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trastornos del ciclo de la urea** e **Hiperamonemia)**.

Hipotermia

La hipotermia, definida como una baja no intencional en la temperatura del cuerpo <35°C (95°F), se ha reportado en asociación con la terapia con valproato, tanto en combinación,

como en la ausencia de hiperamonemia. Esta reacción adversa también puede ocurrir en pacientes que usan topiramato concomitantemente con valproato, después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de incrementar la dosis diaria del topiramato (ver **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO – Topiramato)**.

Debe considerarse la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia, que puede manifestarse por una variedad de anormalidades clínicas, incluyendo letargo, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas de órganos principales, tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir el análisis de los niveles de amonio en sangre.

Atrofia Cerebral

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociado con el uso de productos de valproato. En algunos casos, los pacientes se han recuperado con secuelas permanentes. (ver **EFECTOS ADVERSOS)** Las funciones motoras y cognitivas de pacientes en valproato deben ser monitoreadas de manera rutinaria y el medicamento debe ser descontinuado ante la sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo y discapacidad psicomotora han sido reportados en niños que fueron expuestos in-útero a productos de valproato (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS - EMBARAZO Y LACTANCIA).**

General

Debido a reportes de trombocitopenia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Trombocitopenia**), se recomiendan pruebas de inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria y de los parámetros de coagulación anormal (por ejemplo, fibrinógeno bajo), recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación, antes de iniciar la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda que los pacientes que reciben valproato de sodio sean vigilados con recuento de plaquetas y parámetros de coagulación, antes de una cirugía planeada. En un estudio clínico del divalproato de sodio como monoterapia, en pacientes con epilepsia, 34/126 pacientes (27%) que recibieron aproximadamente 50 mg/Kg/día en promedio, presentaron al menos una cifra de plaquetas ≤ 75 x 10^9/L.

Aproximadamente la mitad de estos pacientes había descontinuado el tratamiento con el retorno de los recuentos de plaquetas a la normalidad.

En los pacientes restantes, los recuentos de plaquetas se normalizaron con la continuación del tratamiento. En este estudio, la probabilidad de trombocitopenia pareció aumentar significativamente a concentraciones totales del valproato ≥ 110 µg/mL (en mujeres) o ≥ 135 µg/mL (en hombres). La evidencia de hemorragia, hematomas o trastorno de la hemostasis/coagulación, es una indicación para la reducción de la dosificación o la descontinuación de la terapia.

Dado que el valproato de sodio puede interactuar con fármacos de administración concomitante, capaces de inducción enzimática, se recomienda la realización de determinaciones periódicas de la concentración plasmática del valproato y de los fármacos concomitantes, durante el curso temprano de la terapia (ver **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO**).

El valproato se elimina parcialmente en la orina como un ceto-metabolito lo cual puede conducir a una interpretación falsa de la prueba de cetona en orina.

Existen reportes de pruebas alteradas de la función tiroidea asociadas con el valproato. La significancia clínica de las mismas se desconoce.

Existen estudios *in vitro* que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y del CMV, bajo ciertas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hubiera, se desconoce. Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos *in vitro* es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral supresora máxima. A pesar de eso, se deberán tener presente estos datos, al interpretar los resultados del control regular de la carga viral, en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o al realizar el seguimiento clínico de los pacientes infectados con el CMV.

Reacción de hipersensibilidad multi-órgano

Raramente se han reportado reacciones de hipersensibilidad multi-órgano, en asociación temporal cercana después del inicio de la terapia con valproato, en pacientes adultos y pediátricos (el tiempo promedio para la detección es de 21 días; rango 1 a 40). Aunque ha habido un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se reportó al menos una muerte.

Los signos y síntomas de estos trastornos eran diversos; sin embargo, los pacientes usualmente, aunque no exclusivamente, se presentaban con fiebre y erupción cutánea, asociados con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis, anormalidades en las pruebas de la función hepática, anormalidades hematológicas (por ejemplo, eosinofília, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia. Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden ocurrir otros signos y síntomas en los órganos, no observados aquí. Si se sospecha esta reacción, el valproato se debe descontinuar y comenzar un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros fármacos que producen este síndrome es confusa, la experiencia entre los fármacos asociados con hipersensibilidad multiorgánica sería una posibilidad.

Información para los pacientes

Se deberá informar a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, náusea, vómito y/o anorexia pueden ser síntomas de pancreatitis, por consiguiente requieren de una pronta evaluación médica adicional.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser informados sobre los signos y síntomas asociados con la encefalopatía hiperamonémica (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Hiperamonemia**) e indicarles que deben informar al médico si se presenta alguno de estos síntomas.

Dado que el valproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central (SNC), especialmente al ser combinado con otro depresor del SNC (por ejemplo, el alcohol), se deberá recomendar a los pacientes que no realicen actividades riesgosas, como conducir un vehículo u operar máquinas peligrosas, hasta que se demuestre que no sufren de somnolencia con el fármaco.

Uso pediátrico

La experiencia con el valproato oral ha indicado que los niños menores de dos años, presentan un considerable mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Hepatotoxicidad**). No se ha estudiado la seguridad del valproato de sodio inyectable en niños menores de dos años de edad. Cuando se decide utilizar el valproato de sodio inyectable en este grupo de pacientes, deberá administrarse con extremada cautela y como agente único. Los beneficios de la terapia deberán ser sopesados frente a los riesgos.

En niños mayores de 2 años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal se reduce considerablemente en grupos de niños progresivamente mayores.

Los niños más jóvenes, especialmente aquellos que reciben fármacos inductores de las enzimas, podrán requerir dosis de mantenimiento más elevadas para obtener las concentraciones propuestas del ácido valproico no ligado y total.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones plasmáticas totales del ácido valproico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños, deberá incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a las proteínas.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para el tratamiento de la manía aguda, no ha sido estudiado en personas menores de 18 años.

La seguridad y efectividad del divalproato sódico para la profilaxis de migrañas, no ha sido estudiado en personas menores de 16 años.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato de sodio en ratas neonatas (de 4 días) y en ratas juveniles (de 14 días), son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, se han reportado resultados adicionales, incluyendo alteraciones renales en ratas juveniles y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatas. Estos hallazgos se produjeron a la dosis de 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria humana máxima recomendada, sobre una base de mg/m^2. Estos hallazgos no se observaron a la dosis de 90 mg/kg, ni al 40% de la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2.

Uso geriátrico

No se enrolaron pacientes mayores de 65 años en los estudios clínicos doble ciego prospectivo, de manía asociada con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos con 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un mayor porcentaje de pacientes mayores de 65 años reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblores.

La interrupción del valproato estuvo asociada ocasionalmente con los dos últimos eventos. No está claro si estos eventos indican riesgos adicionales o si resultan de la enfermedad médica pre-existente y del uso simultáneo de medicación entre estos pacientes.

Un estudio de pacientes de edad avanzada con demencia reveló somnolencia relacionada con el fármaco e interrupción del fármaco debido a la somnolencia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - somnolencia en las personas mayores**). Debe reducirse la dosis inicial en estos pacientes y deben considerarse reducciones de la dosis o descontinuación del tratamiento en pacientes con somnolencia excesiva (véase **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**).

Existe información insuficiente disponible para establecer la seguridad y la eficacia del divalproato sódico, para la profilaxis de las migrañas en pacientes mayores de 65 años.

INTERACCION CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Efectos de los medicamentos administrados simultáneamente sobre la eliminación del valproato

Los fármacos que afectan el nivel de expresión de las enzimas hepáticas, particularmente aquellas que elevan los niveles de glucuronosil-transferasa (por ejemplo, ritonavir), pueden aumentar la eliminación del valproato.
Por ejemplo, la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital (o la primidona) pueden duplicar la eliminación del valproato. Por consiguiente, los pacientes en monoterapia generalmente tendrán vidas medias más prolongadas y concentraciones más altas, que los pacientes que recibieron poli-terapia con fármacos anti epilepsia.

En contraste, los medicamentos que son inhibidores de las isoenzimas del citocromo P450, por ejemplo, los antidepresivos, puede esperarse que tengan poco efecto sobre la eliminación del valproato, porque la oxidación mediada por el citocromo P450 microsomal es una vía metabólica secundaria relativamente menor, en comparación con la glucuronidación y la beta-oxidación.

Debido a estos cambios en la eliminación del valproato, debe aumentarse el monitoreo de las concentraciones del valproato y de los medicamentos administrados concomitantemente, al introducir o retirar fármacos que induzcan enzimas.

La siguiente lista proporciona información sobre la influencia potencial de varios medicamentos prescritos comúnmente sobre la farmacocinética del valproato. La lista no es exhaustiva ni podría serlo, ya que continuamente se están notificando nuevas interacciones.

Aspirina - Un estudio de la coadministración de aspirina a dosis antipiréticas (11 a 16 mg/kg) con valproato, en pacientes pediátricos (n = 6), reveló una disminución en el enlace de la proteína y una inhibición del metabolismo del valproato. La fracción libre del valproato aumentó 4 veces en presencia de aspirina, comparada con el valproato solo. La vía de oxidación β, consistente de ácido valproico-2-E, ácido 3-OH-valproico y ácido 3-ceto valproico, disminuyó desde 25% del total de metabolitos excretados al 8.3% con el valproato solo, en presencia de aspirina. El divalproato sódico de liberación prolongada no está indicado para uso en niños (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – población pediátrica**). Se desconoce si la interacción observada, si la hay, en este estudio es aplicable a los adultos, por consiguiente debe tener precaución al co-administrar el valproato con aspirina.

Antibióticos Carbapenem - Se reportó una reducción clínicamente significativa en la concentración del ácido valproico en suero, en pacientes que reciben antibióticos carbapenem (tales como, ertapenem, imipenem, meropenem), que puede resultar en una pérdida de control de las crisis. El mecanismo de esta interacción no se entiende bien. Las concentraciones del ácido valproico en suero deben vigilarse frecuentemente después de iniciar la terapia con el antibiótico carbapenem. Debe considerarse la terapia antibacteriana o anticonvulsiva alternativa, si las concentraciones del ácido valproico en suero caen significativamente o si el control de las crisis se deteriora (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones con antibióticos Carbapenem**).

Felbamato - Un estudio de la coadministración de 1.200 mg/día de felbamato con valproato a pacientes con epilepsia (n = 10), reveló un aumento en las concentraciones promedio máximas del valproato en un 35% (de 86 a 115 µg/mL), en comparación con el valproato solo. Al aumentar la dosis del felbamato a 2.400 mg/día, aumentaron las concentraciones promedio máximas del valproato a 133 µg/mL (otro 16% de incremento). Una disminución en la dosis del valproato podría ser necesaria al iniciar la terapia del felbamato.

Rifampicina - Un estudio de la administración de una dosis única de valproato (7 mg/kg) 36 horas después de cinco noches de dosificación diaria con rifampicina (600 mg), reveló un aumento del 40% en la eliminación oral del valproato. Podrá ser necesario hacer un ajuste de la dosis del valproato cuando se administre simultáneamente con la rifampicina.

Fármacos para las cuales no se ha observado una interacción, o si la hay, es probablemente clínicamente irrelevante

Antiácidos - Un estudio de la coadministración de valproato 500 mg con antiácidos administrados comúnmente (Maalox, Trisogel y Titralac® - dosis de 160 mEq), no reveló ningún efecto sobre el grado de absorción del valproato.

Clorpromazina - Un estudio de la administración de 100 a 300 mg/día de clorpromazina a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg BID), reveló un aumento del 15% en los niveles mínimos del valproato en plasma.

Haloperidol - Un estudio de la administración de 6 a 10 mg/día de haloperidol a pacientes esquizofrénicos que ya estaban recibiendo valproato (200 mg BID), no reveló cambios significativos en los niveles plasmáticos mínimos del valproato.

Cimetidina y Ranitidina – La cimetidina y la ranitidina no afectan la eliminación del valproato.

Efectos del valproato sobre otros fármacos

Se ha encontrado que el valproato es un inhibidor débil de algunas isoenzimas del citocromo P450, la hidrasa epóxido y la glucuronil-transferasa.

La siguiente lista proporciona información sobre el potencial de una influencia de la coadministración del valproato en la farmacocinética o farmacodinamia de varios medicamentos prescritos comúnmente. La lista no es exhaustiva, ya que continuamente se están notificando nuevas interacciones.

Fármacos para las cuales se ha observado una interacción del valproato potencialmente importante

Amitriptilina/Nortriptilina - La administración de una dosis única oral de 50 mg de amitriptilina a 15 voluntarios normales (diez hombres y cinco mujeres) que recibieron valproato (500 mg BID), resultó en una disminución del 21% en la eliminación de la amitriptilina del plasma y una disminución del 34% en la eliminación neta de la nortriptilina. Se han recibido raros reportes post-mercadeo del uso simultáneo de valproato y amitriptilina, resultando en un nivel mayor de amitriptilina. El uso simultáneo del valproato y amitriptilina raramente se ha asociado con toxicidad. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de la amitriptilina en los pacientes que toman simultáneamente valproato con amitriptilina. Debe prestarse atención a reducir la dosis de la amitriptilina y de la nortriptilina en presencia del valproato.

Carbamazepina/carbamazepina-10,11-epóxido - Los niveles séricos de la carbamazepina (CBZ) disminuyeron 17%, mientras que los de la carbamazepina-10,11-epóxido (CBZ-E) aumentaron en un 45% en la coadministración del valproato y CBZ a pacientes epilépticos.

Clonazepam - El uso concomitante de ácido valproico y clonazepam puede inducir estado de ausencia en los pacientes con una historia de crisis de tipo ausencia.
Diazepam - El valproato desplaza el diazepam desde sus sitios de enlace a la albúmina del plasma e inhibe su metabolismo. La coadministración del valproato (1.500 mg diarios) aumentó la fracción libre de diazepam (10 mg) en un 90% en voluntarios sanos (n=6). La eliminación del plasma y el volumen de distribución del diazepam libre se redujeron en un 25% y 20%, respectivamente, en presencia del valproato. La vida media de eliminación del diazepam se mantuvo sin cambios tras la adición del valproato.

Etosuximida - El valproato inhibe el metabolismo de la etosuximida. La administración de una dosis única de etosuximida de 500 mg con valproato (800 a 1.600 mg/día) a voluntarios sanos (n=6), estuvo acompañada por un aumento del 25% de la vida media de eliminación de la etosuximida y una disminución del 15% en su eliminación total, en comparación con la etosuximida sola. Los pacientes que recibieron valproato y etosuximida, especialmente junto con otros anticonvulsivantes, deben vigilarse por alteraciones en las concentraciones séricas de ambas fármacos.

Lamotrigina - En un estudio en estado de equilibrio con la participación de diez voluntarios sanos, la vida media de eliminación de la lamotrigina aumentó de 26 a 70 horas con la coadministración del valproato (un incremento de 165%). La dosis de lamotrigina debe reducirse cuando se co-administra con el valproato. Se han reportado reacciones graves de la piel (como el síndrome de Stevens – Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) con la administración concomitante de valproato y lamotrigina. Ver el empaque inserto de la lamotrigina para obtener detalles sobre la administración concomitante del valproato y lamotrigina.

Fenobarbital - Se encontró que el valproato inhibe el metabolismo del fenobarbital. La coadministración del valproato (250 mg bid durante 14 días) con fenobarbital a sujetos normales (n=6), resultó en un aumento del 50% en la vida media y en una disminución de 30% en la eliminación del fenobarbital del plasma (dosis única de 60 mg). La fracción de la dosis de fenobarbital excretada inalterada, aumentó en un 50% en presencia del valproato.

Existe evidencia de depresión severa del SNC, con o sin elevaciones significativas de las concentraciones séricas del barbiturato o del valproato. Todos los pacientes que reciben terapia concomitante de barbitúricos deben vigilarse estrechamente por toxicidad neurológica. Si es posible, deben obtenerse las concentraciones de los barbitúricos en suero y si es adecuado, reducir la dosis del barbitúrico.

Primidona - La primidona se metaboliza a un barbiturato y por lo tanto, también puede estar implicada en una interacción similar con el valproato, como el fenobarbital.

Fenitoína - El valproato desplaza a la fenitoína desde sus sitios de enlace a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo hepático. La administración concomitante de valproato (400 mg TID) con la fenitoína (250 mg) a voluntarios normales (n=7), se asoció con un aumento del 60% en la fracción libre de la fenitoína. La eliminación total del plasma y el volumen aparente de distribución de la fenitoína aumentaron 30% en presencia del valproato.

En los pacientes con epilepsia, ha habido informes sobre progreso de los crisis que se producen con la combinación de valproato y fenitoína. La dosis de fenitoína debe ser ajustada según lo requiera la situación clínica.

Tolbutamida - A partir de experimentos *in vitro*, la fracción no ligada de la tolbutamida aumentó de 20% a 50% cuando se agregó a muestras de plasma tomadas de los pacientes tratados con valproato. Se desconoce la relevancia clínica de este desplazamiento.

Topiramato - La administración concomitante de ácido valproico y el topiramato se ha asociado con hiperamonemia, con y sin encefalopatía (véanse **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - trastornos del ciclo de la urea, Hiperamonemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante del topiramato** e **Hiperamonemia**).

La administración concomitante de topiramato con ácido valproico también se ha asociado con hipotermia, en pacientes que han tolerado cualquier droga sola. Los niveles de amoniaco en sangre deben medirse en pacientes con reporte de aparición de hipotermia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - hipotermia** e **Hiperamonemia**).

Warfarina - En un estudio *in vitro*, el valproato aumentó la fracción no ligada de warfarina hasta en 32,6%. Se desconoce la relevancia terapéutica de este hecho; sin embargo, deben controlarse las pruebas de coagulación si se establece la terapia con ácido valproico en pacientes que toman anticoagulantes.

Zidovudina - En seis pacientes que eran seropositivos al VIH, la eliminación de la zidovudina (100 mg cada ocho horas) se redujo en un 38% tras la administración del valproato (250 ó 500 mg cada ocho horas); la vida media de la zidovudina no se afectó.

Fármacos para las cuales no se ha observado una interacción, o si la hay, es probablemente clínicamente irrelevante

Acetaminofen - El valproato no tuvo efecto en ninguno de los parámetros farmacocinéticos del acetaminofén, cuando se administró simultáneamente a tres pacientes epilépticos.

Clozapina - En pacientes psicóticos (n=11), no se observó interacción cuando se administró simultáneamente el valproato con la clozapina.

Litio - La administración concomitante del valproato (500 mg BID) y carbonato de litio (300 mg TID) a voluntarios masculinos normales (n=16), no tuvo efecto sobre la cinética en estado de equilibrio del litio.

Lorazepam - La administración concomitante del valproato (500 mg BID) y lorazepam (1 mg BID) a voluntarios masculinos normales (n=9), estuvo acompañada por una disminución del 17% en la eliminación del lorazepam del plasma.

Olanzapina - La administración de una dosis única de olanzapina a 10 voluntarios normales con Depakote ER (1000 mg QD) no afectó la Cmáx ni la vida media de eliminación de la olanzapina. Sin embargo, el valor AUC de la olanzapina era 35% inferior en presencia del Depakote ER. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Esteroides como anticonceptivos orales - La administración de una dosis única de etinilestradiol (50 µg) / levonorgestrel (250 µg) a seis mujeres en terapia de valproato (200 mg BID) durante dos meses, no reveló ninguna interacción farmacocinética.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo
Ver sección **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS –** Uso en el embarazo y Mujeres con Potencial de Quedar Embarazadas

Riesgos asociados con Ácidos Valproico
En humanos:

CCDS Valcote tabletas

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA

(CCDS, por sus siglas en inglés)

Según informes publicados y no publicados, el ácido valproico puede producir efectos teratogénicos, tales como defectos del tubo neural (por ejemplo, espina bífida) en la descendencia de las mujeres que reciben la droga durante el embarazo. Hay datos que sugieren una mayor incidencia de malformaciones congénitas, asociadas con el uso del ácido valproico durante el embarazo, en comparación con algunos otros medicamentos antiepilépticos. Por lo tanto, debe considerarse el uso del ácido valproico en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo después de que haber discutido plenamente los riesgos con la paciente y de sopesar los beneficios potenciales del tratamiento.

Existen varios informes en la literatura clínica que indican que el uso de drogas antiepilepsia durante el embarazo produce un aumento de la incidencia de defectos de nacimiento en la descendencia. Por lo tanto, los fármacos antiepilépticos deben administrarse en las mujeres de edad reproductiva potencial, sólo si esta medicación es claramente esencial en el manejo de su enfermedad.

Los datos que se describen a continuación fueron recopilados casi exclusivamente de las mujeres que recibieron valproato para tratar la epilepsia. La incidencia de defectos del tubo neural en el feto puede incrementarse en las madres que reciben valproato durante el primer trimestre del embarazo. Los Centros para el Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos han estimado que el riesgo de tener hijos con espina bífida es aproximadamente de 1 a 2% en aquellas mujeres expuestas al ácido valproico.

Se han reportado otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos cráneo-faciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que implican diversos sistemas corporales), compatibles e incompatibles con la vida.

Datos de meta-análisis (incluyendo registros y cohortes) han mostrado un incremento en la incidencia de malformaciones congénitas en niños nacidos de mujeres epilépticas expuestas a la monoterapia con valproato durante el embarazo. Los datos disponibles indican que dicho efecto es dosis-dependiente.

Valproato puede causar puntajes de IQ disminuidos posterior a exposición in útero. Estudios epidemiológicos publicados han indicado que los niños expuestos al valproate in útero tienen menores puntajes en evaluaciones cognitivas en comparación con los niños expuestos in útero a otras medicaciones antiepilépticas. El más grande de estos estudios, es una cohorte prospectiva llevada a cabo en el Reino Unido que encontró que la exposición fetal a valproato tiene asociaciones dosis-dependiente con habilidades cognitivas disminuidas a través de una gama de dominios a los 6 años de edad en comparación con la monoterapia de otra medicación.

Existen reportes de retraso del desarrollo, autismo y/o trastorno del espectro del autismo en la descendencia de las mujeres expuestas al ácido valproico durante el embarazo.

Exposición in útero al valproato se ha asociado a atrofia cerebral con variados grados/manifestaciones de compromiso neurológico, incluyendo retrasos del desarrollo y disfunciones psicomotoras (ver sección **EFECTOS INDESEADOS** y **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).**

En animales:

Los estudios en animales han mostrado teratogenicidad inducida por el valproato. Se ha observado aumento de la frecuencia de malformaciones, así como retraso del crecimiento intrauterino y la muerte, en ratones, ratas, conejos y monos, después de la exposición prenatal al valproato. Las malformaciones del sistema esquelético son las anormalidades estructurales más comunes producidas en animales de experimentación, pero se han observado defectos del cierre del tubo neural, en ratones expuestos a concentraciones del valproato en plasma materno superiores a 230 µg/mL (2,3 veces el límite superior del rango terapéutico humano), durante los períodos sensibles del desarrollo embrionario. La administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día o mayor (50% la máxima dosis diaria humana o superior, sobre una base de mg/m^2) a ratas preñadas durante la organogénesis, produjo malformaciones (esqueléticas, cardíacas y urogenitales) y retardo del crecimiento en las crías.

Estas dosis resultaron en niveles máximos del valproato en plasma materno de aproximadamente 340 µg/mL o mayor (3,4 veces el límite superior del rango terapéutico humano o superior). Se reportó déficit conductual en las crías de ratas que recibieron una dosis de 200 mg/kg/día durante la mayor parte del embarazo.

Una dosis oral de 350 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2) produjo malformaciones esqueléticas y viscerales, en los conejos expuestos durante la organogénesis. Se observaron malformaciones esqueléticas, retraso del crecimiento y la muerte, en los monos Rhesus tras la administración de una dosis oral de 200 mg/kg/día (igual a la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2) durante la organogénesis. Esta dosis resultó en máximos niveles plasmáticos maternos del valproato de aproximadamente 280 µg/mL (2,8 veces el límite superior del rango terapéutico humano).

Riesgos en el neonato: Las pacientes embarazadas que toman valproato pueden desarrollar anormalidades de la coagulación. Incluyendo trombocitopenia, hipofibrinogenemia, y/o disminución de algún factor de la coagulación que puede resultar en complicaciones hemorrágicas en el neonato incluso la muerte. (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS –** trombocitopenia y general)

Si el valproato se utiliza en el embarazo, los parámetros de la coagulación deben vigilarse cuidadosamente.

Se ha reportado insuficiencia hepática, resultando en la muerte de un recién nacido y de un niño, tras el uso del valproato durante el embarazo.

Se han recibido informes de hipoglucemia en recién nacidos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Casos de hipotiroidismo se han reportado en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el embarazo.

Las pruebas para detectar defectos del tubo neural y otros defectos mediante procedimientos aceptados actualmente, deben ser consideradas como una parte de la rutina del cuidado prenatal en mujeres en edad fértil que recibe valproato.

Los medicamentos antiepilépticos no deben suspenderse abruptamente en pacientes en quienes el fármaco es administrado para prevenir ataques mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estado epiléptico con hipoxia subyacente y amenaza para su vida. En casos individuales donde la gravedad y frecuencia del trastorno de ataques son tales que la supresión de la medicación no plantea una seria amenaza para la paciente, puede considerarse la interrupción de la droga antes y durante el embarazo, aunque no se puede decir con toda confianza que incluso los ataques menores no suponen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo.

Lactancia:
El valproato se excreta en la leche materna. Se han reportado concentraciones en la leche materna que son 1 a 10% las concentraciones en suero. No se sabe qué efecto tendría esto en un lactante. Debe considerarse la interrupción de la lactancia cuando se administra el ácido valproico a una mujer en período de lactancia (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - uso en el embarazo**).

Efectos en la habilidad de conducir y usar maquinaria

Ya que el divalproato de sodio puede producir depresión del sistema nervioso central, especialmente cuando se utiliza con cuando se combina con otras drogas depresoras del SNC (ej: alcohol), los pacientes deben ser aconsejados para no realizar actividades peligrosas, tales como manejar un automóvil u operar maquinaria pesada hasta que no se sepa que no se ponen somnolientos con la medicación.

EFECTOS INDESEABLES:

Manía

La incidencia de eventos que surgen del tratamiento se ha comprobado basándose en los datos combinados de dos estudios clínicos, controlados con placebo, del divalproato sódico en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar. Los eventos adversos fueron generalmente leves o moderados en intensidad, pero a veces fueron lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento.

En los estudios clínicos, las tasas de terminación prematura, debido a la intolerancia, no fueron estadísticamente diferentes entre placebo, el divalproato sódico ni el carbonato de litio. Un total de 4%, 8% y 11% de los pacientes descontinuó la terapia debido a la intolerancia en los grupos tratados con el placebo, el divalproato sódico y el carbonato de litio, respectivamente.

La tabla 1 resume los eventos adversos reportados por los pacientes en estos estudios clínicos, donde fue superior al 5% la tasa de incidencia en el grupo tratado con el divalproato sódico y mayor que la incidencia del placebo, o bien la incidencia del grupo tratado con divalproato sódico fue estadísticamente mayor que en el grupo placebo. El vómito fue el único evento que fue reportado por significativamente ($p \leq 0.05$) más pacientes que recibieron el divalproato sódico, en comparación con el placebo.

Tabla 1
Eventos adversos reportados por > 5% de los pacientes tratados con el Divalproato sódico durante los estudios controlados con placebo, de la manía aguda [1]

Evento adverso	Divalproato sódico (n = 89)	Placebo (n = 97)
Náuseas	22%	15%
Somnolencia	19%	12%
Mareos	12%	4%
Vómito	12%	3%
Lesión accidental	11%	5%
Astenia	10%	7%
Dolor abdominal	9%	8%
Dispepsia	9%	8%
Erupción cutánea	6%	3%

[1]Los siguientes eventos adversos ocurrieron a una incidencia igual o mayor para el placebo que para el divalproato sódico: dolor de espalda, cefalea, dolor (sin especificar), estreñimiento, diarrea, temblor y faringitis.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados por más del 1% pero no más del 5% de los 89 pacientes tratados con divalproato sódico, en los estudios clínicos controlados:

Cuerpo como un todo: dolor en el pecho, escalofríos, escalofríos y fiebre, quiste, fiebre, infección, dolor de cuello, rigidez del cuello.

Sistema cardiovascular: hipertensión, hipotensión, palpitaciones, hipotensión postural, taquicardia, vasodilatación.

Sistema digestivo: Anorexia, incontinencia fecal, flatulencia, gastroenteritis, glositis, absceso periodontal.

Sistema sanguíneo y linfático: equimosis.

Metabolismo y trastornos nutricionales: edema, edema periférico.

Sistema musculo-esquelético: artralgia, artrosis, calambres en las piernas, tirones nerviosos.

Sistema nervioso: sueños anormales, marcha anormal, agitación, ataxia, reacción catatónica, confusión, depresión, diplopía, disartria, alucinaciones, hipertonía, hiperquinesia, insomnio, parestesia, reflejos aumento, discinesia tardía, anomalías de pensamiento, vértigo.

Sistema respiratorio: disnea, rinitis.

Piel y anexos: alopecia, lupus eritematoso discoide, piel seca, Forunculosis, erupción máculo-papular, seborrea.

Sentidos especiales: ambliopía, conjuntivitis, sordera, ojos secos, dolor de oído, dolor ocular, tinnitus.

Sistema urogenital: dismenorrea, disuria, incontinencia urinaria.

Migraña

Basados en dos estudios clínicos controlados con placebo y su extensión a largo plazo, el divalproato sódico fue generalmente bien tolerado, con la mayoría de efectos adversos calificados como leves a moderados en severidad.
De los 202 pacientes expuestos al divalproato sódico en los estudios clínicos controlados con placebo, el 17% descontinuó la terapia por intolerancia. Esto se compara con una tasa del 5% para los 81 pacientes tratados con placebo. Incluyendo el estudio de extensión a largo plazo, los eventos adversos reportados como la principal razón de la descontinuación ≥ 1% en los 248 pacientes tratados con divalproato sódico, fueron alopecia (6%), náuseas y/o vómitos (5%), ganancia de peso (2%), temblor (2%), somnolencia (1%), niveles elevados de las SGOT y SGPT (1%) y depresión (1%).

La Tabla 2 incluye los eventos adversos reportados por los pacientes en los estudios controlados con placebo, donde la tasa de incidencia del grupo de pacientes tratados con el divalproato sódico fue superior al 5% y fue mayor que la observada en los pacientes que recibieron el placebo.

Tabla 2

Eventos adversos reportados por > 5% de los pacientes tratados con Divalproato sódico, durante los estudios de migraña controlados con placebo, con una incidencia mayor que la de los pacientes que tomaron placebo[1]

Sistema corporal / Evento adverso	Divalproato sódico (n = 202)	Placebo (n = 81)
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	31%	10%
Dispepsia	13%	9%
Diarrea	12%	7%
Vómito	11%	1%
Dolor abdominal	9%	4%
Aumento del apetito	6%	4%
Sistema nervioso		
Astenia	20%	9%
Somnolencia	17%	5%
Mareos	12%	6%
Temblores	9%	0%
Otro		
Ganancia de peso	8%	2%
Dolor de espalda	8%	6%
Alopecia	7%	1%

[1] Los siguientes eventos adversos se produjeron en al menos un 5% de los pacientes tratados con divalproato sódico y a una incidencia igual o mayor para el placebo que para el divalproato sódico: dolor (sin especificar), infección, síndrome de la gripe y faringitis.

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados por más del 1% pero no más del 5% de los 202 pacientes tratados con divalproato sódico, en los estudios clínicos controlados:

- Cuerpo como un todo: dolor del pecho, escalofríos, edema facial, fiebre, malestar general.
- Sistema cardiovascular: vasodilatation
- Sistema digestivo: anorexia, estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia, trastorno gastrointestinal (sin especificar), estomatitis.
- Sistema sanguíneo y linfático: equimosis.
- Trastornos del metabolismo y nutricionales: edema periférico, aumento de la SGOT y de la SGPT.
- Sistema musculo-esquelético: calambres en las piernas, mialgia.
- Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, confusión, depresión, labilidad emocional, insomnio, nerviosismo, parestesia, trastorno del habla, alteraciones del pensamiento, vértigo.
- Sistema respiratorio: aumento de la tos, disnea, rinitis, sinusitis.
- Piel y anexos: prurito, erupción cutánea.
- Sentidos especiales: conjuntivitis, trastorno del oído, alteración del sentido del gusto, tinnitus.
- Sistema urogenital: cistitis, metrorragia, hemorragia vaginal.

Epilepsia

Crisis complejas parciales (CPS, por sus siglas en inglés)

Basados en un estudio controlado con placebo de la terapia coadyuvante para el tratamiento de los crisis complejos parciales, el divalproato sódico fue generalmente bien tolerado, con la mayoría de efectos adversos calificados como de severidad leve a moderada. La intolerancia fue la principal razón de la interrupción en los pacientes tratados con divalproato sódico (6%), frente al 1% de los pacientes tratados con placebo.

La tabla 3 enumera los eventos adversos que surgieron del tratamiento, que fueron reportados por ≥ 5% de los pacientes tratados con divalproato de sodio y para quienes la incidencia fue mayor que en el grupo placebo, en el estudio controlado con placebo de la terapia coadyuvante de los crisis complejos parciales. Dado que los pacientes también fueron tratados con otros fármacos antiepilepsia, no es posible, en la mayoría de los casos, determinar si los siguientes eventos adversos pudieran atribuirse al divalproato de sodio solo, o la combinación del divalproato sódico y otros medicamentos antiepilepsia.

Tabla 3
Eventos adversos reportados por ≥ 5% de los pacientes tratados con Divalproato sódico, durante el estudio controlado con placebo de la terapia coadyuvante para los crisis complejos parciales

Sistema corporal/Evento adverso	DVPX* (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Cuerpo como un todo		
Cefalea	31	21
Astenia	27	7
Fiebre	6	4
Sistema gastrointestinal		
Náusea	48	14
Vómito	27	7
Dolor abdominal	23	6
Diarrea	13	6
Anorexia	12	0
Dispepsia	8	4
Constipación	5	1
Sistema nervioso		
Somnolencia	27	11
Temblor	25	6
Mareo	25	13
Diplopia	16	9
Ambliopía/Visión borrosa	12	9
Ataxia	8	1
Nistagmo	8	1
Inestabilidad emocional	6	4
Pensamientos anormales	6	0

Tabla 3
Eventos adversos reportados por ≥ 5% de los pacientes tratados con Divalproato sódico, durante el estudio controlado con placebo de la terapia coadyuvante para los crisis complejos parciales

Sistema corporal/Evento adverso	DVPX* (%) (n = 77)	Placebo (%) (n = 70)
Amnesia	5	1
Sistema respiratorio		
Síndrome de la influenza	12	9
Infección	12	6
Bronquitis	5	1
Rinitis	5	4
Otro		
Alopecia	6	1
Pérdida de peso	6	0

* DVPX = Divalproato sódico

La tabla 4 enumera los eventos adversos que surgieron del tratamiento, que fueron reportados por ≥ 5% de los pacientes del grupo de dosis alta del divalproato sódico y para quienes la incidencia fue mayor que en el grupo de dosis baja, en un estudio controlado de la monoterapia del divalproato de sodio en los crisis complejos parciales. Dado que los pacientes estaban siendo valorados con otro medicamento antiepilepsia durante la primera parte del estudio, no es posible, en muchos casos, determinar si las siguientes reacciones adversas pueden atribuirse al divalproato sódico solo o a la combinación del divalproato sódico y otras fármacos antiepilepsia.

Tabla 4
Eventos adversos reportados por ≥ 5% de los pacientes del grupo de dosis alta, en el estudio controlado de monoterapia con divalproato sódico para los crisis complejos parciales[1]

Sistema corporal/Evento adverso	Alta dosis (%) (n = 131)	Baja dosis (%) (n = 134)
Cuerpo como un todo		
Astenia	21	10
Sistema digestivo		
Náusea	34	26

Tabla 4
Eventos adversos reportados por ≥ 5% de los pacientes del grupo de dosis alta, en el estudio controlado de monoterapia con divalproato sódico para los crisis complejos parciales[1]

Sistema corporal/Evento adverso	Alta dosis (%) (n = 131)	Baja dosis (%) (n = 134)
Diarrea	23	19
Vómito	23	15
Dolor abdominal	12	9
Anorexia	11	4
Dispepsia	11	10
Sistema hemático o linfático		
Trombocitopenia	24	1
Equimosis	5	4
Sistema metabólico o nutricional		
Ganancia de peso	9	4
Edema periférico	8	3
Sistema nervioso		
Temblor	57	19
Somnolencia	30	18
Mareos	18	13
Insomnio	15	9
Nerviosismo	11	7
Amnesia	7	4
Nistagmo	7	1
Depresión	5	4
Sistema respiratorio		
Infección	20	13
Faringitis	8	2
Disnea	5	1
Piel y anexos		
Alopecia	24	13
Sentidos especiales		
Ambliopía/visión borrosa	8	4
Tinnitus	7	1

Tabla 4 **Eventos adversos reportados por ≥ 5% de los pacientes del grupo de dosis alta, en el estudio controlado de monoterapia con divalproato sódico para los crisis complejos parciales**[1]		
Sistema corporal/Evento adverso	**Alta dosis (%) (n = 131)**	**Baja dosis (%) (n = 134)**
[1] Cefalea fue el único evento adverso que ocurrió en ≥ 5% de los pacientes en el grupo de dosis alta y a una incidencia igual o mayor que la del grupo de dosis baja.		

Los siguientes eventos adversos adicionales fueron reportados en más del 1% pero menos del 5% de los 358 pacientes tratados con el divalproato de sodio, en los estudios clínicos controlados de los crisis complejos parciales:

- Cuerpo como un todo: Dolor de espalda, dolor del pecho, malestar general.
- Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipertensión, palpitaciones.
- Sistema digestivo: Aumento del apetito, flatulencia, hematemesis, eructos, pancreatitis, absceso periodontal.
- Sistema sanguíneo y linfático: Petequia.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: SGOT incrementado, SGPT incrementado.
- Sistema musculo-esquelético: Mialgia, tics nerviosos, artralgia, calambres en las piernas, miastenia.
- Sistema nervioso: Ansiedad, confusión, marcha anormal, parestesia, hipertonía, incoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad.
- Sistema respiratorio: Sinusitis, aumento de la tos, neumonía, epistaxis.
- Piel y anexos: erupción cutánea, prurito, piel seca.
- Sentidos especiales: Alteración del sentido del gusto, visión anormal, sordera, otitis media.
- Sistema urogenital: Incontinencia urinaria, vaginitis, dismenorrea, amenorrea, frecuencia urinaria.

Otras poblaciones de pacientes

Los eventos adversos que se han reportado con todas las formas de dosificación de valproato en los estudios de epilepsia, informes espontáneos y otras fuentes, aparecen listados a continuación por sistema corporal.

Gastrointestinal

Los efectos secundarios reportados más comúnmente al inicio de la terapia son: náuseas, vómitos e indigestión. Estos efectos son usualmente transitorios y rara vez requieren la interrupción del tratamiento. Se ha reportado diarrea, cólicos y estreñimiento. También se ha reportado tanto anorexia como cierta pérdida de peso y aumento del apetito, con aumento de peso. La administración del divalproato sódico con cubierta entérica puede resultar en la reducción de los efectos secundarios gastrointestinales en algunos pacientes.

Efectos sobre el SNC

Se produjeron efectos sedantes en los pacientes que recibieron valproato solo, pero se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron terapia combinada. Generalmente disminuye la sedación con la reducción de otros medicamentos antiepilépticos. Temblor (que puede estar relacionado con la dosis), alucinaciones, ataxia, cefalea, nistagmo, diplopía, asterixis, "manchas ante los ojos," disartria, mareo, confusión, hipestesia, vértigo, incoordinación, alteraciones de la memoria, desordenes cognitivos y parkinsonismo, han sido reportados con el uso de valproato. Han ocurrido casos raros de coma en pacientes que recibieron valproato solo o en combinación con el fenobarbital.

En raros casos se desarrolló encefalopatía, con o sin fiebre, poco después de la introducción de la monoterapia con valproato, sin evidencia de disfunción hepática ni de niveles de valproato en plasma inapropiadamente altos. Aunque se ha sido descrito recuperación después del retiro de la fármaco, se presentaron muertes en pacientes con encefalopatía hiperamonémica, particularmente en pacientes con trastornos subyacentes del ciclo de la urea (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - trastornos del ciclo de la urea, hiperamonemia y encefalopatía asociada con el uso concomitante del Topiramato** e **hiperamonemia**).

Existen reportes postmercadeo de atrofia cerebral y cerebelar reversible e irreversible temporalmente asociada con el uso de divalproato; en algunos casos, pacientes recuperados con secuelas permanenetes (ver sección EFECTOS INDESEABLES). Las funciones motoras y cognitivas de pacientes con valproato deberían ser monitoreadas rutinariamente y la droga debería ser descontinuada ante la presencia de signos aparentes o sospechados de atrofia cerebral. Reportes de atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluyendo retrasos del desarrollo o disfunción psicomotoratambién han sido reportados en niños que fueron expuestoas in-utero a los productos de vbalproato. (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS – Uso en el embarazo).

Efectos dermatológicos

Pérdida transitoria de cabello, erupción cutánea, fotosensibilidad, prurito generalizado, eritema multiforme y síndrome de Stevens – Johnson. Se han reportado raros casos de necrólisis epidérmica tóxica, incluyendo un caso fatal en un bebé de seis meses que estaba tomando valproato y varios otros medicamentos concomitantes. Un nuevo caso de necrosis epidérmica tóxica que le causó la muerte, fue reportado en un paciente de 35 años con SIDA que estaba tomando varios medicamentos concomitantes y que tenía una historia de múltiples reacciones cutáneas al fármaco. Se han reportado reacciones cutáneas graves con la administración concomitante de la lamotrigina y del valproato (véanse **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO - Lamotrigina**).

Efectos psiquiátricos

Malestar emocional, depresión, psicosis, agresión, hiperactividad psicomotora, hostilidad, agitación, problemas de atención, comportamiento anormal, trastornos del aprendizaje y deterioro del comportamiento.

Efectos musculo-esqueléticos

Debilidad.

Se han recibido informes de una reducida masa ósea que conduce potencialmente a la osteoporosis y osteopenia, durante la terapia a largo plazo con medicamentos anticonvulsivos, incluyendo el valproato.
Algunos estudios han indicado que el calcio y la vitamina D suplementarios pueden ser de beneficio para los pacientes en terapia crónica con el valproato.

Efectos hematológicos

La trombocitopenia y la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, pueden reflejarse en la alteración del tiempo de sangrado, petequias, equimosis, formación de hematomas, epistaxis y hemorragia franca (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - General e INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO - warfarina**). Linfocitosis relativa, macrocitosis, hipofibrinogenemia, leucopenia, eosinofilia, anemia incluyendo macrocítica con o sin deficiencia de folato, supresión de la médula ósea, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y porfiria aguda intermitente.

Efectos hepáticos

Pequeñas elevaciones de las transaminasas (SGOT y SGPT) y LDH son frecuentes y parecen estar relacionadas con la dosis. En ocasiones, los resultados de las pruebas de laboratorio incluyen aumentos en la bilirrubina en suero y cambios anormales en otras pruebas de la función hepática. Estos resultados pueden reflejar hepatotoxicidad potencialmente grave (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - hepatotoxicidad**).

Efectos endocrinos

Menstruación irregular, amenorrea secundaria, agrandamiento de las mamas, galactorrea e inflamación de la glándula parótida. Pruebas anormales de la función de la tiroides, incluyendo hipotiroidismo (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - General**). Ha habido raros reportes espontáneos de la enfermedad de ovario poliquístico. No se ha establecido una relación de causa y efecto.

Efectos pancreáticos

Pancreatitis aguda, incluyendo muertes (véanse **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Pancreatitis**).

Efectos metabólicos

Hiperamonemia (**véanse ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - hiperamonemia**), hiponatremia y secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés).

Ha habido raros reportes del síndrome de Fanconi, que ocurren principalmente en niños.

Se han reportado concentraciones reducidas de carnitina, aunque se desconoce la relevancia clínica.

Ha ocurrido hiperglicinemia (concentración plasmática elevada de la glicina) que se ha asociado con un desenlace fatal en un paciente con hiperglicinemia no cetótica preexistente.

Efectos genitourinarios

Enuresis e infección del tracto urinario.

Sentidos especiales

Se ha reportado pérdida de la audición, ya sea reversible o irreversible; sin embargo, no se ha establecido una relación de causa y efecto. También se ha reportado dolor de oído.

Neoplasias benignas, malignas o inespecíficas (incluyendo quistes y polipos)

Sindrome mielodisplásicos

Desordenes respiratorios, torácicos o mediastinales
Derrame pleural

Otros

Reacción alérgica, anafilaxia, edema de las extremidades, lupus eritematoso, dolor óseo, tos aumentada, neumonía, otitis media, bradicardia, vasculitis cutánea, fiebre e hipotermia.

SOBREDOSIS

La sobredosis del valproato puede provocar somnolencia, bloqueo cardiaco y coma profundo. Se han reportado muertes; sin embargo, los pacientes se han recuperado de niveles del valproato tan altos como 2.120 µg/mL.

En situaciones de sobredosis, la fracción de fármaco no ligada a las proteínas es alta y la hemodiálisis o la hemodiálisis seguida de hemoperfusión, pueden resultar en una eliminación significativa del fármaco. El beneficio del lavado gástrico o emesis variará según el tiempo transcurrido desde la ingestión. Deben aplicarse medidas de apoyo generales, con especial atención al mantenimiento de una diuresis adecuada.

Se ha reportado que la naloxona revierte los efectos depresores del SNC en la sobredosis del valproato. Debido a que la naloxona también podría revertir teóricamente los efectos antiepilépticos del valproato, ésta debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas
Grupo Farmacoterapéutico:
Droga anticonvulsante y estabilizador de ánimo
ATC-Code: N03AG01

Mecanismo de acción y propiedades farmacodinamicas
El divalproato de sodio se disocia al ion valproato en el tracto gastrointestinal. El mecanismo por el cual el el valproato ejerce sus efectos terapéuticos no se ha establecido. Se ha sugerido que su actividad en epilepsia se relaciona a incrementos de las concentraciones cerebrales del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Epilepsia

Crisis complejas parciales (CPS, por sus siglas en inglés)

La eficacia del divalproato sódico para reducir la incidencia de las crisis complejas parciales (CPS, por sus siglas en inglés) que ocurren en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis, se estableció en dos estudios clínicos controlados.

En un estudio multi-clínico, controlado con placebo, empleando un diseño adicional (terapia coadyuvante), 144 pacientes que continuaban sufriendo ocho o más CPS por ocho semanas, durante un período de 8 semanas de monoterapia con dosis de carbamazepina o fenitoína, suficiente para asegurar las concentraciones en plasma dentro del "rango terapéutico", fueron asignados aleatoriamente para recibir, además de sus fármacos antiepilépticos originales (AED, por sus siglas en inglés), divalproato sódico o placebo.
Los pacientes tuvieron seguimiento de forma aleatoria por un total de 16 semanas. La Tabla 5 presenta los hallazgos.

Tabla 5
Incidencia promedio de CPS por 8 semanas en el estudio de terapia coadyuvante

Tratamiento complementario	Número de pacientes	Incidencia basal	Incidencia experimental
Divalproato de sodio	75	16.0	8.9*
Placebo	69	14.5	11.5

* Mayor reducción desde la línea de base para el divalproato de sodio que para el placebo, al nivel $p \leq 0.05$, con poder estadístico.

La figura 1 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción, desde la línea de base, en las tasas de crisis complejos parciales, fue al menos tan grande como la indicada en el eje Y, en el estudio de terapia coadyuvante. Una reducción positiva del porcentaje indica una mejora (es decir, una disminución en la frecuencia de los crisis), mientras que una reducción negativa del porcentaje, indica empeoramiento. Por lo tanto, en una muestra de este tipo, la curva para un tratamiento efectivo se desplaza a la izquierda de la curva del placebo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que logró cualquier nivel particular de mejoría, fue consistentemente mayor para el divalproato sódico que para placebo. Por ejemplo, 45% de los pacientes tratados con divalproato de sodio tuvo unas reducciones ≥ 50% en la tasa de crisis complejas parciales, en comparación con el 23% de los pacientes tratados con placebo.

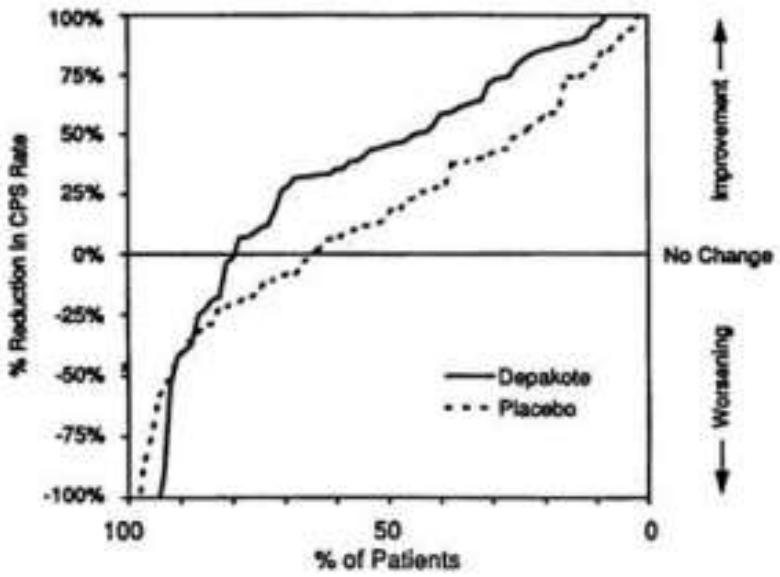


Figura 1

El segundo estudio evaluó la capacidad del divalproato sódico para reducir la incidencia de CPS cuando se administra como único AED (por sus siglas en inglés). El estudio comparó la incidencia de CPS entre los pacientes asignados al azar a un grupo de tratamiento de dosis alta o baja. Los pacientes calificaban para entrar en la fase de comparación aleatoria de este estudio, sólo si: 1) siguieron experimentando dos o más CPS por cuatro semanas, durante un período prolongado de monoterapia de 8 a 12 semanas, con dosis adecuadas de un AED (es decir, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o primidona); y 2) hicieron una transición exitosa en un intervalo de dos semanas al divalproato sódico.

Los pacientes que ingresaron a la fase aleatoria luego fueron llevados a su dosis propuesta asignada, disminuyendo gradualmente su AED concomitante y con seguimiento hasta de 22 semanas. No obstante, menos del 50% de los pacientes aleatorios completó el estudio. En los pacientes convertidos a la monoterapia con divalproato de sodio, las concentraciones totales promedio del valproato durante la monoterapia fueron 71 y 123 µg/mL en los grupos respectivos de dosis baja y de dosis alta.

La Tabla 6 presenta los hallazgos de todos los pacientes aleatorios que tenían al menos una evaluación post-aleatoriedad.

Tabla 6
Incidencia promedio de CPS por 8 semanas en el estudio de monoterapia

Tratamiento	Número de pacientes	Incidencia basal	Incidencia en la fase aleatoria
Divalproato de sodio, dosis alta	131	13.2	10.7*
Divalproato de sodio, dosis baja	134	14.2	13.8

* Mayor reducción desde la línea de base para la dosis alta que para la dosis baja del divalproato de sodio, al nivel $p \leq 0.05$, con poder estadístico.

La Figura 2 presenta la proporción de pacientes (eje X) cuyo porcentaje de reducción, desde la línea de base, en las tasas de crisis complejos parciales era al menos tan grande como la indicada en el eje Y, en el estudio de la monoterapia. Una reducción positiva de porcentaje indica una mejoría (es decir, una disminución en la frecuencia de los crisis), mientras que una reducción negativa de porcentaje indica empeoramiento. Por consiguiente, en una muestra de este tipo, la curva para un tratamiento más eficaz se desplaza a la izquierda de la curva para un tratamiento menos efectivo. Esta figura muestra que la proporción de pacientes que logró cualquier nivel particular de reducción, fue consistentemente mayor para la dosis alta del divalproato sódico que para la dosis baja del divalproato de sodio. Por ejemplo, al cambiar de la monoterapia con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona a una monoterapia a dosis alta del divalproato sódico, el 63% de los pacientes no experimentó ningún cambio ni una reducción en las tasas de crisis complejos parciales, en comparación con el 54% de los pacientes que recibieron dosis bajas del divalproato sódico.

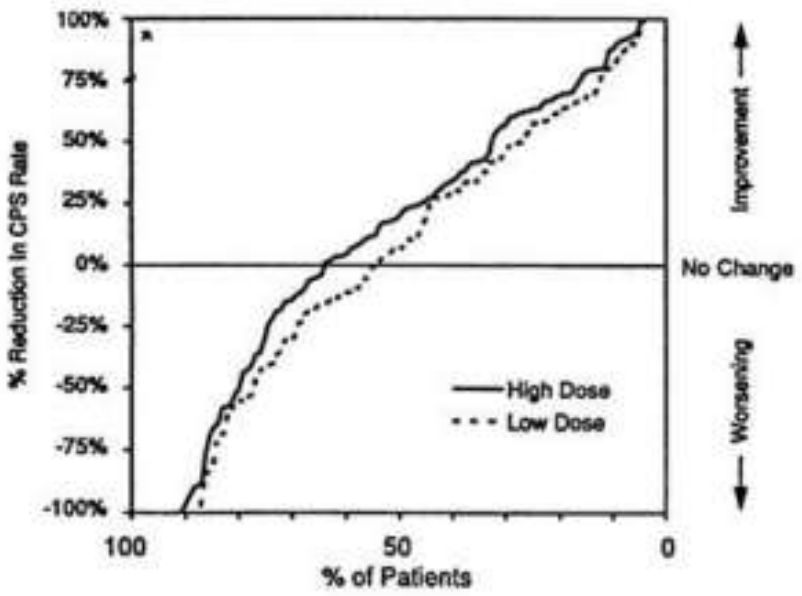


Figura 2

Manía

La eficacia de divalproato sódico para el tratamiento de la manía aguda fue demostrada en 2 estudios de 3 semanas, controlados con placebo y de grupos paralelos.

Estudio 1

El primer estudio enroló pacientes adultos que cumplieron los criterios DSM-III-R para el trastorno bipolar y que fueron hospitalizados por manía aguda. Además, tenían una historia de no responder o de no tolerar el tratamiento previo con carbonato de litio. Divalproato sódico fue iniciado a una dosis de 250 mg TID, que tuvo que ajustarse para alcanzar concentraciones séricas del valproato en un rango de 50 a 100 µg/mL, el día 7. Las dosis promedio del divalproato sódico de quienes completaron este estudio fueron 1.118, 1.525 y 2.402 mg/kg/día los días 7, 14 y 21, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados en la escala de calificación de la manía de Young (YMRS, por sus siglas en inglés; rango de valores de 0 a 60), en una escala aumentada breve de calificación psiquiátrica (BPRS-A, por sus siglas en inglés) y en la escala de evaluación global (GAS, por sus siglas en inglés). Los valores basales y el cambio desde la línea de base en el análisis de la semana 3 (última observación realizada) fueron los siguientes:

Tabla 7

Estudio 1

Valor total YMRS (por sus siglas en inglés)

Grupo	Basal[1]	BL a la semana 3[2]	Diferencia[3]
Placebo	28.8	+ 0.2	
Divalproato sódico	28.5	- 9.5	9.7

Valor total BPRS-A (por sus siglas en inglés)

Gupo	Basal[1]	BL a la semana 3[2]	Diferencia[3]
Placebo	76.2	+ 1.8	
Divalproato sódico	76.4	- 17.0	18.8

Valor GAS (por sus siglas en inglés)

Grupo	Basal[1]	BL a la semana 3[2]	Diferencia[3]
Placebo	31.8	0.0	
Divalproato sódico	30.3	+ 18.1	18.1

1. Cambio promedio basal
2. Cambio desde el valor basal hasta la semana 3 (LOCF)
3. Diferencia del cambio del valor basal al punto final de la semana 3 (LOCF) entre el Divalproato sódico y el placebo.

El divalproato sódico fue estadísticamente superior al placebo en las tres medidas del resultado.

Estudio 2

El segundo estudio enroló pacientes adultos que cumplieran los criterios diagnósticos de la investigación para el trastorno maníaco y que hubieran sido hospitalizados por manía aguda. El divalproato sódico fue iniciado a una dosis de 250 mg TID, que se ajustó en un rango de dosis de 750 a 2.500 mg/día, para alcanzar concentraciones séricas del valproato en un rango de 40 a 150 µg/mL. Las dosis promedio del divalproato sódico para quienes completaron este estudio fueron 1.116, 1.683 y 2.006 mg/día los días 7, 14 y 21, respectivamente.

El estudio 2 incluyó también un grupo de litio en el cual las dosis del litio para quienes completaron el estudio fueron 1.312, 1.869 y 1.984 mg/día, los días 7, 14 y 21, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados en la escala de calificación de la manía (MRS, por sus siglas en inglés; puntuación en el rango de 11 a 63) y las medidas del resultado primario fueron el valor total MRS y los valores para dos sub-escalas de la MRS, es decir, la escala del síndrome maníaco (MSS) y la escala del comportamiento e ideación (BIS). Los valores basales y el cambio desde la línea de base en el análisis de la semana 3 (última observación efectuada), fueron los siguientes:

Tabla 8

Estudio 2

Valor total MRS (por sus siglas en inglés)

Grupo	Basal[1]	BL el día 21 [1, 2]	Diferencia[3]
Placebo	38.9	- 4.4	
Litio	37.9	- 10.5	6.1
Divalproato sódico	38.1	- 9.5	5.1

Valor total MSS (por sus siglas en inglés)

Grupo	Basal[1]	BL el día 21 [1, 2]	Diferencia[3]
Placebo	18.9	- 2.5	
Litio	18.5	- 6.2	3.7
Divalproato sódico	18.9	- 6.0	3.5

Valor total BIS (por sus siglas en inglés)

Grupo	Basal[1]	BL el día 21 [1, 2]	Diferencia[3]
Placebo	16.4	- 1.4	
Litio	16.0	- 3.8	2.4
Divalproato sódico	15.7	- 3.2	1.8

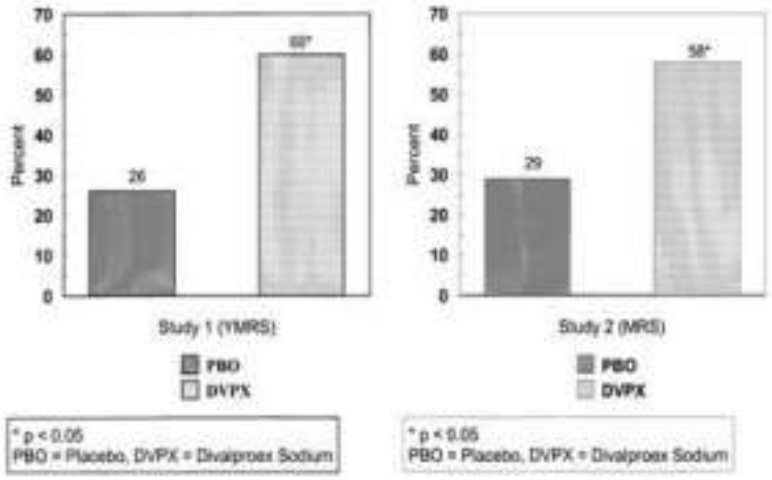
1. Valor basal promedio
2. Cambio desde el valor basal al día 21 (LOCF)
3. Diferencia del cambio basal al día 21 (LOCF) entre el divalproato sódico y el placebo y entre el litio y el placebo.

Tabla 8 **Estudio 2** **Valor total MRS (por sus siglas en inglés)**

El divalproato sódico fue estadísticamente superior al placebo en las tres medidas del resultado. Un análisis exploratorio para efectos de la edad y el sexo sobre los resultados, no sugiere ninguna respuesta diferencial en función de la edad o del género.

Una comparación del porcentaje de pacientes que muestra reducción ≥ 30% en la puntuación de los síntomas, desde la línea de base en cada grupo de tratamiento, separado por estudio, se muestra en la figura 3.

Figure 3
Percentage of Patients Achieving ≥ 30% Reduction in Symptom Score From Baseline



Migraña

Los resultados de dos estudios clínicos multi-céntricos, aleatorios, doble ciego y controlados con placebo, establecieron la efectividad del divalproato sódico en el tratamiento profiláctico de la cefalea tipo migraña.

Ambos estudios emplearon esencialmente diseños idénticos y reclutaron pacientes con antecedentes de migraña, con o sin aura (de al menos seis meses de duración), que estaban experimentando al menos 2 episodios de cefalea tipo migraña al mes durante los tres meses previos al enrolamiento. Se excluyeron pacientes con cefaleas en racimo. Las mujeres de maternidad potencial fueron excluidas totalmente de un estudio, pero fueron permitidas en el otro estudio, si se establecía que tenían un método de anticoncepción eficaz.

En cada estudio, después de un período basal de 4 semanas monociego con placebo, los pacientes fueron asignados al azar, en condiciones doble ciego, al divalproato sódico o al placebo para una fase de tratamiento de 12 semanas, que comprendía un periodo de valoración de la dosis de 4 semanas, seguido por un período de mantenimiento de 8 semanas. Se evaluó el resultado del tratamiento basándose en las tasas de migraña en 4 semanas durante la fase del tratamiento.

En el primer estudio, un total de 107 pacientes (24 hombres, 83 mujeres), con rango de edad de 26 a 73 años, fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 al divalproato sódico y al placebo. Noventa pacientes completaron el período de mantenimiento de 8 semanas.

La titulación de la dosis de fármaco, utilizando tabletas de 250 mg, fue individualizada a discreción del investigador. Los ajustes se hicieron según los niveles del valproato total en suero, real/simulado, con el fin de mantener el estudio ciego. En pacientes tratados con el divalproato sódico, las dosis estaban entre 500 y 2.500 mg al día. Las dosis mayores a 500 mg se dividieron en 3 dosis diarias (TID). La dosis promedio durante la fase de tratamiento fue de 1.087 mg/día, resultando en un nivel mínimo promedio total del valproato de 72,5 µg/mL, con un rango de 31 a 133 µg/mL.

La tasa promedio de cefalea tipo migraña de 4 semanas, durante la fase de tratamiento, fue de 5.7 en el grupo de placebo, en comparación con 3,5 en el grupo tratado con divalproato sódico (ver la Figura 4). Estas tasas fueron significativamente diferentes.

En el segundo estudio, un total de 176 pacientes (19 hombres y 157 mujeres), con edad de 17 a 76 años, fueron asignados en igual número de forma aleatoria a uno de tres grupos de dosis del divalproato sódico (500, 1.000 o 1.500 mg/día) o al placebo. Los tratamientos fueron dados en dos dosis divididas (BID). Ciento treinta y siete pacientes completaron el período de mantenimiento de 8 semanas. Se determinó la eficacia mediante una comparación de la tasa de cefalea tipo migraña de 4 semanas en el grupo combinado 1.000/1.500 mg/día y el grupo placebo.

La dosis inicial fue de 250 mg diarios. El régimen aumentó en 250 mg cada cuatro días (ocho días para el grupo de dosis de 500 mg/día), hasta que se lograra la dosis asignada aleatoriamente. Los niveles mínimos promedio totales del valproato durante la fase de tratamiento fueron 39.6, 62.5 y 72.5 µg/mL en los grupos del divalproato sódico de 500, 1.000 y 1.500 mg/día, respectivamente.

Las tasas promedio de cefaleas tipo migraña de 4 semanas, durante la fase de tratamiento, ajustadas por las diferencias en las tasas basales, fueron 4.5 en el grupo placebo, en comparación con 3.3, 3.0 y 3.3 en los grupos tratados respectivamente con 500, 1.000 y 1.500 mg/día de divalproato sódico, basados en los resultados de intención de tratamiento (ver Figura 4). Las tasas de cefalea tipo migraña en el grupo de dosis combinada del divalproato sódico 1.000/1.500 mg, fueron significativamente menores que en el grupo placebo.

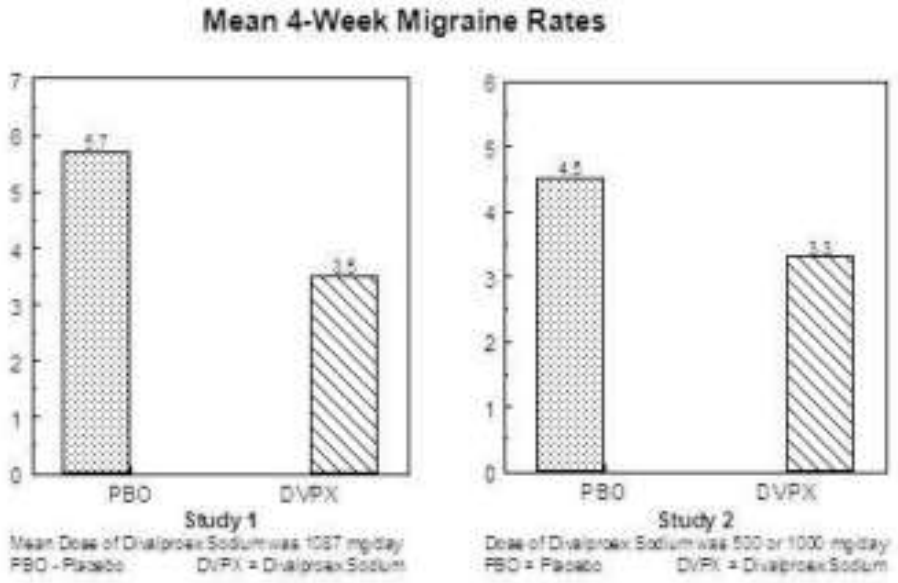


Figura 4

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El divalproato sódico se disocia al ion valproato en el tracto gastrointestinal. No se han establecido los mecanismos por los cuales el valproato ejerce sus efectos terapéuticos. Se ha sugerido que su actividad en epilepsia está relacionada con las concentraciones incrementadas del ácido gamma–aminobutírico (GABA) en el cerebro.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción/Biodisponibilidad
Dosis orales equivalentes de los productos divalproato sódico (Valcote®) y ácido valproico cápsulas (Depakene®) entregan sistémicamente cantidades equivalentes del ion valproato. Aunque la tasa de absorción de los iones valproato puede variar con la formulación administrada (líquido, sólido, o polvo para esparcir), condiciones de uso (por ejemplo, ayuno o postprandial) y el método de administración (por ejemplo, si el contenido de la cápsula se espolvorea sobre los alimentos o la cápsula se toma intacta), estas diferencias deben ser de menor importancia clínica, en las condiciones de estado de equilibrio alcanzadas en el uso crónico durante el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, es posible que las diferencias en el Tmáx y la Cmáx entre los distintos productos del valproato podrían ser importantes al inicio del tratamiento. Por ejemplo, en estudios de dosis única, el efecto de la alimentación tuvo una mayor influencia sobre la tasa de absorción de la tableta (aumento en el Tmáx de 4 a 8 horas) que en la absorción de las cápsulas para esparcir (aumento del Tmáx de 3.3 a 4,8 horas).

Mientras que la tasa de absorción del tracto G.I. y fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del valproato varían con la formulación y con el régimen de dosificación, la eficacia del valproato como anticonvulsivante en el uso crónico, es improbable que se vea afectada. La experiencia empleando regímenes de dosificación de una vez por día a cuatro veces al día, así como estudios en modelos de epilepsia en primates, con velocidad de infusión constante, indican que la biodisponibilidad total diaria sistémica (grado de absorción) es el factor primario del control de las crisis y que las diferencias en las relaciones de la máxima a la mínima concentración en plasma, entre las formulaciones del valproato, son inconsecuentes desde un punto de vista clínico práctico. Se desconoce si la velocidad de absorción tiene o no influencia en la eficacia del valproato, como un agente antimaníaco o antimigrañoso.

La administración concomitante de productos del valproato oral con alimentos y la sustitución entre las diversas formulaciones del divalproato sódico y ácido valproico, no debería causar ningún problema clínico en el manejo de los pacientes con epilepsia (véase **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Sin embargo, cualquier cambio en la administración de la dosis o la adición o supresión de fármacos concomitantes, normalmente debe estar acompañado por una estrecha vigilancia del estado clínico y de las concentraciones plasmáticas del valproato.

Distribución

Enlace a las proteínas

El enlace del valproato a las proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración y la fracción libre aumenta aproximadamente el 10% a 40 µg/mL hasta 18,5% a 130 µg/mL. El enlace del valproato a las proteínas se reduce en los ancianos, en los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, en pacientes con insuficiencia renal y en presencia de otras fármacos (por ejemplo, aspirina). Por el contrario, el valproato puede desplazar ciertas fármacos ligadas a las proteínas (p. ej., fenitoína, carbamazepina, warfarina y tolbutamida) (véanse **INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO** para obtener más información sobre las interacciones farmacocinéticas del valproato con otras fármacos).

Distribución en el SNC

Las concentraciones del valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones no ligadas en plasma (alrededor del 10% de la concentración total).

Metabolismo

El valproato se metaboliza casi en su totalidad por el hígado. En pacientes adultos con monoterapia, 30 a 50% de la dosis administrada aparece en la orina como un conjugado glucurónido. La β-oxidación mitocondrial es la otra importante ruta metabólica, que representa usualmente más del 40% de la dosis. Por lo general, menos del 15 al 20% de la dosis es eliminada por otros mecanismos oxidativos. Menos del 3% de la dosis administrada se excreta inalterada en la orina.

La relación entre la dosis y la concentración total del valproato no es lineal, la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, pero por el contrario, aumenta en menor medida debido al enlace saturable a las proteínas plasmáticas. La cinética de la fármaco sin ligar es lineal.

Excreción

La eliminación promedio del plasma y el volumen de distribución del valproato total son respectivamente 0.56 L/hr/1.73 m^2 y 11 L/1,73 m^2. La eliminación promedio del plasma y el volumen de distribución del valproato libre son respectivamente 4,6 L/hr/1.73 m^2 y 92 L/1,73 m^2. La vida media promedio terminal de la monoterapia con valproato osciló entre 9 y 16 horas siguientes a los regímenes de dosificación oral de 250 a 1.000 mg.

Las estimaciones citadas se aplican principalmente a los pacientes que no están tomando medicamentos que afecten los sistemas enzimáticos de metabolismo hepático. Por ejemplo, los pacientes que toman fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) eliminarán el valproato más rápidamente. Debido a estos cambios en la eliminación del valproato, el monitoreo de las concentraciones antiepilépticas debe intensificarse cuando se introduzcan o retiren los antiepilépticos administrados simultáneamente.

Poblaciones especiales

Neonatos

Los niños dentro de los dos primeros meses de vida tienen una marcadamente reducida habilidad para eliminar el valproato, en comparación con los niños mayores y los adultos. Este es un resultado de la reducida eliminación (quizás debido al retraso en el desarrollo de la glucuronosil-transferasa y otros sistemas enzimáticos involucrados en la eliminación del valproato), así como también el aumentado volumen de distribución (en parte, debido a la disminución del enlace a las proteínas plasmáticas). Por ejemplo, en un estudio, la vida media en niños menores de diez días varió de 10 a 67 horas frente a un rango de 7 a 13 horas en niños de más de dos meses de edad.

Población geriátrica

Se ha mostrado una reducida capacidad de los pacientes ancianos (rango de edad: 68 a 89 años) para eliminar el valproato, en comparación con los adultos más jóvenes (edad: 22 a 26). La eliminación intrínseca se redujo un 39%; la fracción libre del valproato aumentó un 44%. En consecuencia, la dosis inicial debe reducirse en los ancianos (véase **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos (es decir, entre 3 meses y 10 años) tienen eliminaciones 50% mayores, expresadas en peso (es decir, mL/min/kg), que los adultos. Los niños mayores de 10 años de edad tienen parámetros farmacocinéticos que se aproximan a los de los adultos.

Género

No existen diferencias en el área de superficie corporal ajustada a la eliminación de la fármaco no ligada entre machos y hembras (4,8 ± 0.17 y 4,7 ± 0.07 L/hr por 1,73 m^2, respectivamente).

Grupo étnico

No se han estudiado los efectos de la etnicidad en la cinética del valproato.

Enfermedad hepática

Véanse **CONTRAINDICACIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - hepatotoxicidad**.

La enfermedad hepática afecta negativamente la capacidad de eliminar el valproato. En un estudio, la eliminación del valproato libre se redujo en un 50% en siete pacientes con cirrosis y en un 16% en cuatro pacientes con hepatitis aguda, en comparación con seis sujetos sanos. En ese estudio, la vida media del valproato se incrementó de 12 a 18 horas. La enfermedad hepática también se asocia con reducidas concentraciones de albúmina y grandes fracciones no ligadas (aumento de 2 a 2,6 veces) del valproato. En consecuencia, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso ya que las concentraciones libres pueden estar sustancialmente elevadas en pacientes con enfermedad hepática, mientras que las concentraciones totales parecen ser normales.

Insuficiencia renal

Una ligera reducción (27%) en la eliminación del valproato no ligado ha sido reportada en pacientes con insuficiencia renal (depuración de la creatinina <10 mL/minuto); sin embargo, la hemodiálisis normalmente reduce las concentraciones del valproato en cerca del 20%. Por lo tanto, ningún ajuste de la dosis parece ser necesario en los pacientes con insuficiencia renal. El enlace a las proteínas en estos pacientes se reduce considerablemente; por lo tanto, el monitoreo de las concentraciones totales puede ser engañoso.

Niveles en plasma y efecto clínico

La relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica no está bien documentada. Un factor que contribuye es la concentración no lineal, dependiente del enlace del valproato a las proteínas, que afecta la eliminación de la fármaco. Por consiguiente, el monitoreo del valproato sérico total no puede proporcionar un índice fiable de las especies bioactivas del valproato.

Por ejemplo, debido a que el enlace del valproato a las proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, la fracción libre aumenta de aproximadamente 10% a 40 µg/mL hasta 18,5% a 130 µg/mL. Más alto de lo esperado, las fracciones libres se producen en los ancianos, en pacientes hiperlipidémicos y en pacientes con enfermedades hepáticas y renales.

Epilepsia

El rango terapéutico en epilepsia está comúnmente considerado en 50 a 100 µg/mL de valproato total, aunque algunos pacientes pueden controlarse con concentraciones en plasma inferiores o superiores.

Manía

En un estudio clínico controlado con placebo de la manía aguda, los pacientes fueron dosificados para lograr una respuesta clínica con mínimas concentraciones en plasma entre 85 y 125 µg/mL.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Se administró el ácido valproico a ratas Sprague Dawley y a ratones ICR (HA/ICR, por sus siglas en inglés) en dosis de 80 y 170 mg/kg/día (aproximadamente 10 a 50% la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2) durante dos años. Aunque se observó en ambas especies una variedad de neoplasias, las conclusiones principales fueron un aumento con poder estadístico en la incidencia de fibrosarcomas subcutáneos en ratas macho tratadas con dosis altas del ácido valproico y una tendencia con poder estadístico, relacionada con la dosis, de adenomas pulmonares benignos, en ratones machos que recibieron ácido valproico. La importancia de estos hallazgos para el hombre es desconocida.

Mutagénesis

El valproato no fue mutagénico en un ensayo bacteriano *in vitro* (prueba de Ames), no produjo efectos letales dominantes en ratones y tampoco aumentó la frecuencia de anormalidades cromosómicas, en un estudio citogenético *in vivo* efectuado en ratas. Se ha reportado aumento de las frecuencias de intercambio de cromátidas hermanas (SCE, por sus siglas en inglés), en un estudio de niños epilépticos que tomaban valproato, pero esta asociación no se observó en otro estudio realizado en adultos. Existen algunas pruebas de que el aumento de las frecuencias SCE puede estar asociado con la epilepsia. Se desconoce la importancia biológica de un aumento en la frecuencia SCE.

Deterioro de la fertilidad

Los estudios de toxicidad crónica en ratas jóvenes y adultas y en perros demostraron espermatogénesis reducida y atrofia testicular, a dosis orales de 400 mg/kg/día o mayores, en ratas (aproximadamente equivalente o mayor que la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2) y de 150 mg/kg/día o mayores, en perros (aproximadamente 1,4 veces la dosis máxima humana diaria o mayor, en una base de mg/m^2).

Los estudios realizados en el segmento I de fertilidad en ratas mostraron que dosis orales hasta de 350 mg/kg/día (aproximadamente igual a la máxima dosis diaria humana, sobre una base de mg/m^2) por 60 días, no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad. Se desconoce el efecto del valproato sobre el desarrollo testicular y sobre la producción de espermatozoides en los seres humanos.

Particulares farmacéuticos

CCDS Valcote tabletas

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA

(CCDS, por sus siglas en inglés)

LISTA DE EXCIPIENTES

Valcote 250 mg tabletas de cubierta entérica

Povidona

Almidón pregelatinizado

Dióxido de Silicona (E551)

Talco (E553b)

Dióxido de Titanio (E171)

Ptalato de Hipromelosa 200731

Monoglicéridos Diacetilados, NF (E472a)

Color Amarillo, FD&C No 6, Laca de Aluminio, 15-18%

Vainillina, NF, cristales

Tinta Negra Fina

Valcote 500 mg, tabletas de cubierta entérica

Povidona

Almidón pregelatinizado

Dióxido de Silicona (E551)

Talco (E553b)

Dióxido de Titanio (E171)

Ptalato de Hipromelosa 200731

CCDS Valcote tabletas

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA

(CCDS, por sus siglas en inglés)

Monoglicéridos Diacetilados, NF (E472a)

Color, Rojo, D&C No 2, Laca de Aluminio, molido fino, 11-14%

Vainillina, NF, cristales

Tinta Negra Fina

Incompatibilidades

No aplica

Vida útil

Valcote 250 mg

24 meses

Valcote 500 mg

36 meses

ALMACENAMIENTO

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C

Naturaleza y contenido del envase

Valcote 250 mg

Estuche con Frasco de vidrio X 30 tabletas entéricas.

Valcote 500 mg

Estuche con Frasco plástico X 30 tabletas entéricas.

Precauciones especiales de eliminación

De conformidad con los requisitos nacionales

CCDS Valcote tabletas

FICHA DE DATOS BÁSICOS DE LA COMPAÑÍA

(CCDS, por sus siglas en inglés)

TITULAR E IMPORTADOR

VALCOTE 250 mg
ABBBOTT LABORATORIES NORTH CHICAGO.

VALCOTE 500 mg
ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A

Valcote 250 mg
Registro Sanitario: INVIMA 2010 M-007747-R3

Valcote 500 mg
Registro Sanitario: INVIMA 2005 M-007660-R2

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	DIVALPROAT.Na EQV ACIDO VALPROICO 250 mg
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2014M-0003327-R1
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	30.01.2020
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LAFRANCOL S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S
TIPO REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	ABBVIE S.R.L./ABBOTT LABORATORIES DO BRASIL LTDA./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA CON FORMULA MEDICA
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	NO ES MEDICAMENTO ESENCIAL

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	TABLETA RECUBIERTA LIBERACION PROLONGADA
VIDA ÚTIL:	TRES (3) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENESE A NO MAS DE 30°C en su envase y empaque original.

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

CJA X 10 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 20 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 30 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 30 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 6 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 60 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO

MUESTRA MÉDICA:

CJA X 1 FCO VDRI AMBAR X 30 UND
CJA X 1 FCO VDRI AMBAR X 50 UND
CJA X 10 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 20 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 30 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 6 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO MM
CJA X 6 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO MM
CJA X 60 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO

EMBALAJE: De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

TRATAMIENTO DE EPISODIOS AGUDOS MANÍACOS O MIXTOS, ASOCIADOS CON TRASTORNO BIPOLAR, CON O SIN CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS.
MONOTERAPIA Y COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA, EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS Y NIÑOS DE 10 AÑOS DE EDAD O MAYORES, CON CRISIS COMPLEJAS PARCIALES QUE SE PRODUCEN EN FORMA AISLADA O EN ASOCIACIÓN CON OTROS TIPOS DE CRISIS.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

TERAPIA COADYUVANTE Y ÚNICA, EN EL TRATAMIENTO DE CRISIS DE AUSENCIA SIMPLES Y COMPLEJAS, EN ADULTOS Y NIÑOS DE 10 AÑOS DE EDAD O MAYORES Y ADICIONALMENTE EN ADULTOS Y NIÑOS DE 10 AÑOS DE EDAD O MAYORES, CON MÚLTIPLES TIPOS DE CRISIS, QUE INCLUYEN CRISIS DE AUSENCIA.
PROFILAXIS DE CEFALEAS DEL TIPO MIGRAÑA EN ADULTOS.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Contraindicaciones
El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.
El divalproato sódico está contraindicado en paciente en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).
El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.
El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas advertencias y precauciones
Hepatotoxicidad/disfunción hepática
Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.
Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproato sódico/valproato a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproato sódico/valproato se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.
Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas.

Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico.

El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento.

Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa (polg) del adn mitocondrial (por ejemplo, síndrome de alpers-huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes.

Se deben sospechar trastornos relacionados con polg en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con polg incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de polg de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.

En pacientes mayores de dos años para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de divalproato sódico/valproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo divalproato sódico/valproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

Conducta e ideas suicidas

Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomado mae para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con mae se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con mae y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Los prescriptores de divalproato sódico/valproato sódico o cualquier otro mae deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los mae se prescriben están por si mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los mae aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.

Trastornos de la densidad mineral ósea

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Interacción con antibióticos carbapenémicos

No se recomienda el uso concomitante de dci y medicamentos carbapenémicos.

Trombocitopenia - (ver sección 4.4 - generalidades)

Niñas/mujeres adolescentes/mujeres fértiles/mujeres embarazadas:

El divalproato sódico/valproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar

- Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación d).
- En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6.

Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña

- Durante el embarazo (clasificación x).
- Durante la lactancia
- En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6.

El médico tratante debe asegurarse de que:

- Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes.
- El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico.
- La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico.
- El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.
- La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planee un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
- El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de divalproato sódico/valproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
- El paciente ha recibido la guía.

Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo.

Niñas

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza divalproato sódico/valproato sódico experimente la menarquia.

El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico.

En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si divalproato sódico/valproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad.

Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil que se les prescribió divalproato sódico/valproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera.

Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista.

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si divalproato sódico/valproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico.

Planeación de embarazo

Para la indicación de epilepsia y trastorno bipolar, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar debe volver a evaluar la necesidad de divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de divalproato sódico/valproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse de que:

- Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

divalproato sódico/valproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al divalproato sódico/valproato sódico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de divalproato sódico/valproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen divalproato sódico/valproato sódico una guía para pacientes.

Recordatorio visual sobre el empaque externo

Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a divalproex sódico/valproato sódico/ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con divalproato sódico/valproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con divalproato sódico/valproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes.

Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con divalproato sódico/valproato sódico.

Trastornos del ciclo de la urea (tcu): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para tcu en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, bun bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de tcu o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de tcu. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada con la utilización concomitante de topiramato

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °c (95 °f), se ha reportado asociada con la terapia con divalproato sódico/valproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia cerebral

Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral.

Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato.

Generalidades

Exámenes de laboratorio:

Debido a los informes de trombocitopenia, la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo divalproato sódico/valproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproato sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.

Divalproato sódico/valproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina.

Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto.

Recomendaciones: la presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Como divalproato sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce.

Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV.

Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (cpt) tipo ii del aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato.

La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos.

Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional.

Reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad

La reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte.

Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis,

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.

Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad.

Información para las pacientes

Como divalproato sódico/valproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo.

Únicamente para las formulaciones con divalproato sódico:

Residuos del medicamento en las heces

Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito gi. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos.

Uso pediátrico

La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproato sódico/valproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproato sódico/valproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

tratamiento de divalproato sódico/valproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m2 y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m^2.

Divalproato sódico tabletas de liberación extendida

La seguridad y eficacia de divalproato sódico tabletas de liberación extendida para profilaxis de la migraña no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad.

La seguridad y eficacia de divalproato sódico tabletas de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis epilépticas de ausencia simples y complejas y múltiples tipos de crisis epilépticas que incluyen crisis de ausencia no se han establecido en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.

El uso en niños de divalproato sódico de liberación extendida no se recomienda para la profilaxis de la migraña.

Uso geriátrico

Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.

Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia.

En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

Divalproato sódico tabletas er

No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad.

Agravamiento de las convulsiones

Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente.

Información relacionada con los excipientes

Divalproato sódico 250 y 500 mg tabletas de liberación extendida:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de LAPP o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad embarazo y lactancia

Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación x). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación d). Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.4.

Riesgo de la exposición a divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo

La monoterapia con valproato y la poli terapia con divalproato sódico/valproato sódico se han asociado con desenlaces anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la poli terapia antiepiléptica que incluye divalproato sódico/valproato sódico se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con divalproato sódico/valproato sódico.

Malformaciones congénitas

Los datos de un metaanálisis (que incluyó registros y estudios de cohorte) han demostrado que 10,73% de los niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (ic de 95%: 8,16-13,29). Existe más riesgo de malformaciones mayores que en la población general, en la que el riesgo es aproximadamente 2-3%. El riesgo es dependiente de la dosis, pero no puede establecerse un umbral de dosis por debajo de la cual no exista ningún riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento en la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dimorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que comprometen varios sistemas corporales.

Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición a divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece dependiente de la dosis, pero un umbral de dosis debajo del cual no exista riesgo, no puede establecerse con base en los datos disponibles. El periodo gestacional exacto del riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo a través de todo el embarazo no puede

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

descartarse.

Los estudios en niños preescolares expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico solo muestran que hasta 30-40% experimentan retraso en su desarrollo inicial como, por ejemplo, retraso para hablar y caminar, bajas capacidades intelectuales, pobres habilidades con el lenguaje (hablar y comprender) y problemas de memoria, posiblemente indicando trastornos del neurodesarrollo.

El coeficiente intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (edad 6 años) con antecedentes de exposición en el útero al valproato fue en promedio 7-10 puntos menor que en los niños expuestos a otros antiepilépticos.

Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, existe evidencia en niños expuestos a divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico, de que el riesgo de deterioro intelectual pueda ser independiente del IQ de la madre.

Los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y el autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con la población general de estudio.

Los datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden presentar mayor probabilidad de desarrollar síntomas de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA)

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil

Si una mujer planea quedar embarazada

- *Para la indicación para epilepsia:* durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas de la madre y el estado epiléptico con hipoxia puede presentar un riesgo especifico de muerte para la madre y el nonato.
- *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* en mujeres que planean quedar embarazadas que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
- *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* si una mujer planea quedar embarazada o queda embarazada, deberá interrumpirse la terapia con valproato.
- *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* en mujeres que planean quedar embarazadas deben realizarse todos los esfuerzos, si es posible, para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción

Si una mujer planea un embarazo

Para las indicaciones de epilepsia y trastorno bipolar, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia n el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar, debe reevaluar el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoría adicional sobre los riesgos de divalproato sódico/valproato sódico para el nonato de modo que apoye la toma de su decisión informada con respeto a la planificación familiar.

Para la indicación de profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

embarazada, preferiblemente debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de la profilaxis de la migraña y el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico debe interrumpirse y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Divalproato sódico/valproato sódico como tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña está contraindicado para utilización durante el embarazo. Divalproato sódico/valproato sódico como tratamiento para la epilepsia y el trastorno bipolar esta contraindicado durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que utiliza divalproato sódico/valproato sódico queda embarazada, debe remitirse inmediatamente a u especialista (preferiblemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el nonato.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo y después de consideración cuidadosa del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir divalproato sódico/valproato sódico para la epilepsia, se recomienda:

- Utilizar la dosis efectiva mas baja y dividir la dosis diaria de divalproato sódico/valproato sódico en varias dosis pequeñas que se deben tomar durante el día. La utilización de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto al divalproato sódico/valproato sódico y sus parejas deben considerar el control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos

Riesgo para el neonato

- se han reportado casos de síndrome hemorrágico muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico esta relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogemia y/o con una disminución en otros factores de coagulación. La afibrinogenemia también se ha reportado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina k inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por tanto, el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los fatores de coagulación deben investigarse en los neonatos.
- se han reportado casos de hipoglicemia en neonatos cuyas madres han tomado divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo
- se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos cuyas madres han tomado divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo
- el síndrome de abstinencia (como, por ejemplo, agitación, irritabilidad,

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos alimenticios) puede ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de su embarazo

Lactancia

Divalproato sódico/valproato sódico se distribuye en la leche materna con una concentración que varía entre 1% a 10% de los niveles séricos de la madre. Se han presentado trastornos hematológicos en neonatos lactados/lactantes de madres tratadas.

Se debe tomar la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con divalproato sódico/valproato sódico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

Se ha reportado amenorrea, ovario poliquístico y aumento en los niveles de testosterona en mujeres que utilizan divalproato sódico/valproato sódico. La administración de divalproato sódico/valproato sódico también deteriora la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas:

Como divalproato sódico/valproato sódico puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se combina con otros depresores del SNC (por ejemplo, alcohol), se debe recomendar a los pacientes no realizar actividades peligrosas, como por ejemplo conducir un automóvil y operar maquinas peligrosas hasta que se determine que no presenta somnolencia debido al medicamento.

POSOLOGÍA:	N/A
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	ANTIEPILEPTICOS
CÓDIGO ATC:	N03AG01
TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a esteproceso.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	ZOCLAST 4mg/5ml CAJA X 1 VIAL		
Molécula y concentración :	ACIDO ZOLEDRONICO 4mg		
Forma Farmaceutica :	SOLUCIÓN INYECTABLE		
Presentación :	CAJA X 1 FRASCO VIAL X 5 ML		
Código Interno Procaps :	300005026		
Fabricante :	PHARMAYECT S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	20059036-1		
Código IUM :	N.A		
No. Registro :	INVIMA 2020M-0014466-R1	**Vence :** 31.12.2025	
Vida útil del producto:	2 años		
EAN 13 :	7703153028725	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004902900		

ENVASE	**Tipo :**	VIAL
	Material :	VIAL TRANSPARENTE
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 VIAL X 4 MG - 5 ML

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 1 FRASCO VIAL X 5 ML
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 26 +- 1 mm; ANCHO: 26 +- 1 mm; ALTO: 55 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	4.520 G
	Peso neto :	17.000 G
	Peso Bruto :	21.520 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	462
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 390 +- 3 mm; ANCHO: 290 +- 3 mm; ALTO: 190 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENARSE A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	M05BA08
Sistema Orgánico :	SISTEMA MUSCULOESQUELETICO
Grupo Farmacológico :	FARMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OSEAS
Subgrupo Farmacológico :	AGENTES QUE AFECTAN LA ESTRUCTURA OSEA Y LA MINERALIZACION
Subgrupo Químico :	BIFOSFONATOS
Via de administración :	INFUSIÓN INTRAVENOSA
Indicaciones	HIPERCALCEMIA INDUCIDA POR TUMORES. TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEAS OSTEOLÍTICAS, OSTEOBLÁSTICAS Y MIXTAS DE TUMORES SÓLIDOS Y LESIONES OSTEOLÍTICAS DEL MIELOMA MÚLTIPLE, CONJUNTAMENTE CON LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ESTÁNDAR.
ContraIndicaciones y	CONTRAINDICACIONES:HIPERSENSIBILIDAD AL PRINCIPIO ACTIVO, A OTROS BISFOSFONATOS O A LA

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Advertencias	FORMULACIÓN DEL PRODUCTO. EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD. O EMBARAZO: NO HAY DATOS ADECUADOS SOBRE EL USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN MUJERES EMBARAZADAS. LOS ESTUDIOS DE REPRODUCCIÓN ANIMAL CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO HAN DEMOSTRADO TOXICIDAD REPRODUCTIVA. EL POSIBLE RIESGO EN HUMANOS SE DESCONOCE. NO DEBE UTILIZARSE ÁCIDO ZOLEDRÓNICODURANTE EL EMBARAZO. O LACTANCIA: NO SE SABE SI EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ES EXCRETADO EN LA LECHE HUMANA. EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ESTÁ CONTRAINDICADO EN MUJERES QUE ESTÉN LACTANDO O FERTILIDAD: SE EVALUÓ EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN RATAS PARA CONOCER LOS EFECTOS POTENCIALES EN LA FERTILIDAD DE LA GENERACIÓN PARENTAL Y F1. ESTO RESULTÓ EN EFECTOS FARMACOLÓGICOS EXAGERADOS QUE SE CONSIDERÓ ESTABAN RELACIONADOS CON LA INHIBICIÓN DE LA METABOLIZACIÒN DEL CALCIO ESQUELÉTICO DEL COMPUESTO, RESULTANDO EN HIPOCALCEMIA PERI PARTURIENTA, UN EFECTO DE LA CLASE DE LOS BISFOSFONATOS, DISTOCIA Y LA TERMINACIÓN TEMPRANA DEL ESTUDIO. ASÍ, ESTOS RESULTADOS EXCLUYEN LA DETERMINACIÓN DE UN EFECTO DEFINITIVO DEL ÁCIDO ZOLEDRÒNICO EN LA FERTILIDAD DEL SER HUMANO. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: RIESGO DE DESARROLLAR OSTEONECROSIS DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO, PRINCIPALMENTE ASOCIADO CON TRATAMIENTOS DE LARGA DURACIÓN (2 AÑOS O MÁS). NO PRESCRIPCIÓN DE BISFOSFONATOS CUANDO SE PRESENTAN INFECCIONES CRÓNICAS DEL OÍDO O SE PRESENTA SOSPECHA DE COLESTEATOMA. EL USO DE ESTEROIDES Y QUIMIOTERAPIA, CON O SIN FACTORES DE RIESGO LOCALES, TALES COMO INFECCIÓN O TRAUMA. VIGILANCIA ESTRICTA CON EL USO DE BISFOSFONATOS EN PACIENTES QUE PRESENTAN SÍNTOMAS AUDITIVOS COMO DOLOR, SECRECIÓN, INFECCIONES DE OÍDO CRÓNICAS O DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA AUDITIVA. RIESGO DE DESARROLLAR OSTEONECROSIS MANDIBULAR, NORMALMENTE ASOCIADA A EXTRACCIÓN DENTAL Y/O INFECCIÓN LOCAL (INCLUYENDO OSTEOMELITIS) REALIZAR SEGUIMIENTO AUDITIVO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A MANEJO CON BIFOSFONATOS POR 2 AÑOS O MÁS. DEBE EVALUARSE A LOS PACIENTES ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO PARA ASEGURAR QUE SE ENCUENTREN ADECUADAMENTE HIDRATADOS. DEBE EVITARSE UNA SOBRE HIDRATACIÓN EN EL CASO DE PACIENTES CON RIESGO DE INSUFICIENCIA CARDIACA. DEBEN MONITOREARSE LOS PARÁMETROS ESTÁNDAR METABÓLICOS RELACIONADOS CON HIPERCALCEMIA, TALES COMO LOS NIVELES SÉRICOS DE CALCIO, FOSFATO Y MAGNESIO DESPUÉS DE COMENZAR CON EL TRATAMIENTO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. SI OCURRE HIPOCALCEMIA, HIPOFOSFATEMIA O HIPOMAGNESEMIA, PODRÍA REQUERIRSE UNA TERAPIA SUPLEMENTARIA A CORTO PLAZO. LOS PACIENTES CON HIPERCALCEMIA SIN TRATAR GENERALMENTE TIENEN ALGÚN GRADO DE AFECCIÓN RENAL, POR LO TANTO, DEBE CONSIDERARSE UN MONITOREO CUIDADOSO DE LA FUNCIÓN RENAL. EXISTEN OTROS PRODUCTOS DISPONIBLES DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO COMO PRINCIPIO ACTIVO PARA INDICACIONES DE OSTEOPOROSIS Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET. LOS PACIENTES QUE ESTÁN SIENDO TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO NO DEBEN TRATARSE CON TALES PRODUCTOS O BISFOSFONATOS DE MANERA CONCOMITANTE, YA QUE LOS EFECTOS COMBINADOS DE ESTOS AGENTES SE DESCONOCEN. O INSUFICIENCIA RENAL: LOS PACIENTES CON TIH Y EVIDENCIA DE DETERIORO EN LA FUNCIÓN RENAL DEBEN EVALUARSE ADECUADAMENTE CONSIDERANDO SI EL POSIBLE BENEFICIO DEL TRATAMIENTO CON EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO SUPERA AL POSIBLE RIESGO. LA DECISIÓN DE TRATAR PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEA PARA LA PREVENCIÓN DE EVENTOS ESQUELÉTICOS ASOCIADOS DEBE CONSIDERAR QUE EL INICIO DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO ES DE 2 A 3 MESES. SE HA ASOCIADO AL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO CON INFORMES DE DISFUNCIÓN RENAL. LOS FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR EL POTENCIAL DETERIORO EN LA FUNCIÓN RENAL INCLUYEN LA DESHIDRATACIÓN, LAS AFECCIONES RENALES PREEXISTENTES, CICLOS MÚLTIPLES DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO Y OTROS BISFOSFONATOS, ASÍ COMO EL USO DE OTROS PRODUCTOS MEDICINALES NEFROTÓXICOS. A PESAR DE QUE EL RIESGO SE REDUCE CON UNA DOSIS DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO ADMINISTRADA EN MÁS DE 15 MINUTOS, AÚN PODRÍA OCURRIR UN DETERIORO EN LA FUNCIÓN RENAL, SE HA REPORTADO DETERIORO RENAL, PROGRESIÓN A FALLA RENAL Y DIÁLISIS EN PACIENTES DESPUÉS DE LA DOSIS INICIAL O UNA DOSIS ÚNICA DE 4 ML DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. TAMBIÉN OCURREN AUMENTOS EN LA CREATININA SÉRICA EN ALGUNOS PACIENTES CON LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO A DOSIS RECOMENDADAS PARA

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	LA PREVENCIÓN DE EVENTOS ESQUELÉTICOS RELACIONADOS, AUNQUE CON MENOS FRECUENCIA. SE DEBEN EVALUAR LOS NIVELES DE CREATININA SÉRICA EN LOS PACIENTES ANTES DE CADA DOSIS DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEA CON AFECCIONES RENALES LEVES A MODERADAS, SE RECOMIENDA DOSIS MENORES DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. EN LOS PACIENTES QUE MUESTRAN EVIDENCIA DE DETERIORO RENAL DURANTE EL TRATAMIENTO, DEBE DETENERSE EL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. SÓLO DEBERÁ REANUDARSE CUANDO LOS NIVELES DE CREATININA EN SUERO REGRESEN A DENTRO DE 10% DE LOS VALORES BASALES. EL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO DEBE REANUDARSE A LA MISMA DOSIS A LA QUE SE ADMINISTRÓ ANTES DE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO. DEBIDO AL IMPACTO POTENCIAL DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN LA FUNCIÓN RENAL, LA FALTA DE DATOS DE SEGURIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON AFECCIÓN RENAL SEVERA (EN ESTUDIOS CLÍNICOS DEFINIDOS COMO CREATININA SÉRICA > 400 MCMOL/L O > 4.5 MG/DL PARA PACIENTES CON TIH Y > 265 MCMOL/L O > 3.0 MG/DL PARA PACIENTES CON CÁNCER Y METÁSTASIS ÓSEA, RESPECTIVAMENTE) EN LA EVALUACIÓN BASAL Y SÓLO DATOS LIMITADOS DE FARMACOCINÉTICA EN PACIENTES CON AFECCIONES RENALES SEVERAS EN LA EVALUACIÓN BASAL (DEPURACIÓN DE CREATININA <30 ML/MIN), NO SE RECOMIENDA EL USO DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO EN PACIENTES CON AFECCIONES RENALES SEVERAS. O INSUFICIENCIA HEPÁTICA: DEBIDO A QUE SÓLO HAY DATOS CLÍNICOS LIMITADOS DISPONIBLES EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA SEVERA, NO SE PUEDEN DAR RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA ESTA POBLACIÓN DE PACIENTES. O OSTEONECROSIS MANDIBULAR: SE HA REPORTADO OSTEONECROSIS MANDIBULAR EN PACIENTES, PREDOMINANTEMENTE EN PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBÍAN TRATAMIENTO CON PRODUCTOS MEDICINALES QUE INHIBEN LA REABSORCIÓN ÓSEA, COMO EL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. MUCHOS DE ESTOS PACIENTES TAMBIÉN RECIBIERON QUIMIOTERAPIA Y CORTICOSTEROIDES. LA MAYORÍA DE LOS CASOS REPORTADOS SE HAN ASOCIADO CON PROCEDIMIENTOS DENTALES, COMO UNA EXTRACCIÓN DENTAL. MUCHOS TUVIERON SIGNOS DE INFECCIÓN LOCAL, INCLUYENDO OSTEOMIELITIS. DEBEN CONSIDERARSE LOS SIGUIENTES FACTORES DE RIESGO FACTORES DE RIESGO CUANDO SE EVALÚE EL RIESGO INDIVIDUAL DE DESARROLLO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR (ONJ): - POTENCIA DE BISFOSFONATO (RIESGO MAYOR PARA COMPUESTOS MUY POTENTES), RUTA DE ADMINISTRACIÓN (RIESGO MAYOR PARA LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL) Y DOSIS ACUMULATIVA. - CÁNCER, QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA, CORTICOSTEROIDES Y TABAQUISMO. - ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD RENAL, HIGIENE BUCAL DEFICIENTE, ENFERMEDAD PERIODONTAL, PROCEDIMIENTO DENTAL INVASIVO Y PRÓTESIS DENTALES DE AJUSTE DEFICIENTE. DEBE CONSIDERARSE UN ADECUADO EXAMEN DENTAL PREVENTIVO CON EL DENTISTA ANTES DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO CONCOMITANTES. DURANTE EL TRATAMIENTO, ESTOS PACIENTES DEBEN EVITAR LOS PROCEDIMIENTOS DENTALES INVASIVOS SI ES POSIBLE. PARA LOS PACIENTES QUE DESARROLLEN OSTEONECROSIS MANDIBULAR DURANTE EL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS, UNA CIRUGÍA DENTAL PODRÍA EXACERBAR EL PADECIMIENTO. PARA LOS PACIENTES QUE REQUIERAN PRO CEDIMIENTOS DENTALES, NO HAY DATOS DISPONIBLES QUE SUGIERAN QUE LA DESCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS REDUZCA EL RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR. EL JUICIO CLÍNICO DEL MÉDICO TRATANTE DEBE GUIAR EL PLAN DE MANEJO DE CADA PACIENTE CON BASE EN LA EVALUACIÓN DE ENEFICIOS Y RIESGOS DE CADA INDIVIDUO. DOLOR MUSCULO ESQUELÉTICO: EN LA EXPERIENCIA POST-COMERCIALIZACIÓN, SE HA REPORTADO DOLOR ÓSEO, ARTICULAR Y/O MUSCULAR SEVERO Y OCASIONALMENTE INCAPACITANTE EN PACIENTES QUE TOMAN ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. SIN EMBARGO, ESTOS INFORMES HAN SIDO POCO FRECUENTES. EL TIEMPO AL INICIO DE LOS SÍNTOMAS VARIÓ DE UN DÍA A VARIOS MESES DESPUÉS DE COMENZAR CON EL TRATAMIENTO. LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES SINTIERON ALIVIO DE LOS SÍNTOMAS DESPUÉS DE SUSPENDER EL TRATAMIENTO. UN SUBGRUPO TUVO RECURRENCIA DE SÍNTOMAS CUANDO SE RETORNÓ EL TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO U OTRO BISFOSFONATO. O FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR: SE HAN REPORTADO FRACTURAS FEMORALES DIAFISARIAS Y SUBTROCANTÉRICAS ATÍPICAS CON EL TRATAMIENTO DE BISFOSFONATOS, PRINCIPALMENTE EN PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO A LARGO PLAZO PARA

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	OSTEOPOROSIS. ESTAS FRACTURAS TRANSVERSALES O DISCRETAMENTE OBLICUAS PUEDEN OCURRIR EN CUALQUIER SECCIÓN DEL FÉMUR APENAS DEBAJO DEL TROCÁNTER MENOR O JUSTO ARRIBA DE LA APARICIÓN SUPRACONDILAR. ESTAS FRACTURAS OCURREN DESPUÉS DE UN TRAUMA MÍNIMO O NULO Y ALGUNOS PACIENTES EXPERIMENTAN DOLOR EN EL MUSLO O EN LA INGLE, CON FRECUENCIA ASOCIADO A CARACTERÍSTICAS ULTRASONOGRÁFICAS DE FRACTURAS POR SOBRECARGA, SEMANAS O MESES ANTES PRESENTARON UNA FRACTURA FEMORAL COMPLETA. LAS FRACTURAS CON FRECUENCIA SON BILATERALES, POR LO QUE DEBE EXAMINARSE EL FÉMUR CONTRALATERAL EN PACIENTES TRATADOS CON BISFOSFONATOS QUE HAYAN TENIDO UNA FRACTURA DEL EJE FEMORAL. TAMBIÉN SE HA REPORTADO CURACIÓN DEFICIENTE DE ESTAS FRACTURAS. DEBE CONSIDERARSE LA DESCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS EN PACIENTES QUE SE SOSPECHA QUE TIENEN ALGUNA FRACTURA DE FÉMUR ATÍPICA DURANTE LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE, CON ASE EN LA EVALUACIÓN INDIVIDUAL DE RIESGOS Y BENEFICIOS. DURANTE EL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS, SE DEBE ACONSEJAR A LOS PACIENTES QUE REPORTEN CUALQUIER DOLOR DE MUSLO, CADERA O INGLE. TODOS LOS PACIENTES QUE SE PRESENTEN CON ESTOS SÍNTOMAS DEBEN EVALUARSE PARA FRACTURA INCOMPLETA DEL FÉMUR. O HIPOCALCEMIA: SE HA REPORTADO HIPOCALCEMIA EN PACIENTES TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO. SE HAN REPORTADO ARRITMIAS CARDIACAS, EVENTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS (INCLUYENDO CONVULSIONES, ENTUMECIMIENTO Y TETANIA) COMO SECUNDARIO EN CASOS DE HIPOCALCEMIA SEVERA. SE HAN REPORTADO CASOS DE HIPOCALCEMIA SEVERA QUE REQUIERAN HOSPITALIZACIÓN. EN ALGUNOS CASOS LA HIPOCALCEMIA PUEDE PONER EN PELIGRO LA VIDA. ESTE PRODUCTO CONTIENE MENOS DE 1 MMOL DE SODIO (23 MG) POR DOSIS, ES DECIR, TIENE UN CONTENIDO PRÁCTICAMENTE LIBRE DE SODIO.

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

Actividad	***ELABORÓ***	***REVISÓ***	***AUTORIZÓ***
Firma y Fecha			
	2021-06-24	2021-06-25	2021-06-25
Nombre y Cargo	Olga Patricia Ospina C. *Coordinadora de Calidad*	Martha Soraya Rojas *Dir. Técnica y de Regulatorios*	Luperly Sabogal Martínez *Gerente General*

INFORMACION GENERAL	
Nombre del medicamento:	ADENOTROY (ADENOSINA 6mg /2mL)
Nombre genérico:	Adenosina
Concentración:	Cada ampolla de 2 mL contiene Adenosina 6 mg
Composición cualitativa - cuantitativa	Cada mL de solución inyectable contiene: **PRINCIPIO ACTIVO:** Adenosina EP **EXCIPIENTES:** Cloruro de sodio BP Agua para inyecciones BP.
Registro sanitario:	INVIMA 2019M-0019333
Fecha de vencimiento del Registro sanitario:	2024/10/10
Vida útil:	(2) años a partir de la fecha de fabricación
Almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.
Transporte refrigerado:	No

PRESENTACIONES COMERCIALES:			
Descripción	**Código CUM**	**Código IUM**	**Código de Barras**
Caja con una ampolla de vidrio claro incoloro tipo I con punto de corte rojo por 2 ml	20148959-1	1A1001231002100	8 904131 208927
Caja con cinco ampollas de vidrio claro incoloro tipo I con punto de corte rojo por 2 ml	20148959-2	1A1001231002101	8 904131 208880

INFORMACION FABRICANTE E IMPORTADOR		
Modalidad:	Importar y vender	
Titular:	Troikaa Pharmaceuticals Limited	
Fabricante del producto:	Troikaa Pharmaceuticals Limited	troikaa
Importador:	SICMAFARMA S.A.S.	
Condición de venta:	Con formula facultativa. Medicamento Esencial: Si ■ No ▭ Medicamento Control especial: Si ▭ No ■	

CLASIFICACION ATC DEL PRODUCTO					
ATC	**SUSTANCIA QUÍMICA**	**SISTEMA ORGÁNICO**	**GRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO QUÍMICO**
C01EB10	ADENOSINA	SISTEMA CARDIOVASCULAR	TERAPIA CARDIACA	OTROS PREPARADOS PARA EL CORAZON	OTROS PREPARADOS PARA EL CORAZON

RESUMEN FARMACOLOGICO

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

IV – Intravenosa

INDICACIONES

Indicaciones:
Tratamiento alternativo agudo de la taquicardia paroxística supraventricular.

Indicaciones terapéuticas:

- Reversión rápida a ritmo sinusal normal de taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluyendo las asociadas con vías de conducción accesorias (síndrome de Wolff-Parkinson-white).
- Prevención y manejo del fenómeno de no-reflujo en pacientes con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con angioplastia y/o colocación de stent, para mejorar el flujo coronario y reducir el tamaño del infarto.

Indicaciones diagnósticas:

- Ayuda en el diagnóstico de taquicardias supraventriculares de complejos anchos o estrechos. Si bien adenosina no revierte el flutter auricular, la fibrilación auricular o la taquicardia ventricular a ritmo sinusal, el enlentecimiento de la conducción auriculoventricular facilita diagnosticar el estado de la actividad auricular.
- Aumento de sensibilidad en la respuesta de estudios electrofisiológicos endocavitario.
- Determinación y evaluación fisiológica de la reserva fraccional de flujo miocárdico en presencia de lesiones coronarias intermedias, con el fin de producir hiperemia máxima y definir las conductas y estrategias terapéuticas a seguir.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad del seno (excepto si el paciente lleva marcapasos), asma, broncopatia obstructiva, arritmias no diagnosticadas, bloqueo de primero o segundo grado, su uso debe ser a corto plazo, medicamento de uso hospitalario.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIAS:

Bloqueo cardíaco:
Adenotroy (inyección de adenosina) ejerce su efecto disminuyendo la conducción a través del nodo A-V y puede producir un bloqueo cardíaco de primer, segundo o tercer grado de corta duración. Se debe instituir una terapia apropiada según sea necesario. Los pacientes que desarrollan un bloqueo de alto nivel con una dosis de Adenotroy no deben recibir dosis adicionales. Debido a la corta vida media de la adenosina, estos efectos son generalmente autolimitados. Se debe disponer de las medidas de reanimación adecuadas.
Se han notificado episodios transitorios o prolongados de asistolia con resultados fatales en algunos casos. En raras ocasiones, se ha notificado fibrilación ventricular tras la administración de Adenotroy, incluyendo tanto eventos de reanimación como mortales. En la mayoría de los casos, estos casos se asociaron con el uso concomitante de digoxina y, con menor frecuencia, con digoxina y verapamilo. Aunque no se ha establecido ninguna relación causal o interacción farmacológica, Adenotroy debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban digoxina o digoxina y verapamilo en combinación.

Arritmias en el momento de la conversión
En el momento de la conversión a ritmo sinusal normal, pueden aparecer diversos ritmos nuevos en el electrocardiograma. Generalmente duran sólo unos segundos sin intervención, y pueden adoptar la forma de contracciones ventriculares prematuras, contracciones auriculares prematuras, fibrilación auricular bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, omisión de latidos y diversos grados de bloqueo nodal A-V.
Estos hallazgos se observaron en el 55% de los pacientes.

Broncoconstricción
Adenotroy (inyección de adenosina) es un estimulante respiratorio (probablemente a través de la activación de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo) y se ha demostrado que la administración intravenosa en el hombre aumentar la ventilación por minuto (Ve) y reduce la PCO2 arterial causando alcalosis respiratoria.
Adenotroy debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas no asociadas con broncoconstricción (por ejemplo, enfisema, bronquitis, etc.) y debe evitarse en pacientes con broncoconstricción o broncoespasmo (por ejemplo, asma).
Adenotroy debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle dificultades respiratorias graves.

PRECAUCIONES:

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:
No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Adenotroy (inyección de adenosina). La adenosina fue negativa para el potencial genotóxico en Salmonella (prueba de Ames) y en el ensayo del microsoma en mamíferos.
Sin embargo, la adenosina, al igual que otros nucleósidos en concentraciones milimolares presentes durante varios tiempos de duplicación de células en cultivo, se sabe que produce una variedad de alteraciones cromosómicas.
No se han realizado estudios de fertilidad en animales con la adenosina.

Embarazo Categoría C
No se han realizado estudios de reproducción en animales con adenosina; tampoco se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Dado que la adenosina es un material natural, ampliamente disperso en el cuerpo, no se prevén efectos fetales. Sin embargo, dado que no se sabe si Adenotroy puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, Adenotroy debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico
No se han realizado estudios controlados en pacientes pediátricos para establecer la seguridad y eficacia de Adenotroy para la conversión de la taquicardia supraventricular paroxística (TSVP). Sin embargo, la adenosina intravenosa se ha utilizado para el tratamiento de la TSVP en neonatos, lactantes, niños y adolescentes.

Uso geriátrico
Los estudios clínicos de Adenotroy no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas comunicadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. En general, Adenotroy en pacientes geriátricos debe utilizarse con precaución, ya que esta población puede tener una función cardíaca disminuida, disfunción nodal, enfermedades concomitantes o tratamiento farmacológico que pueden alterar la función hemodinámica y producir bradicardia grave o bloqueo AV.

PRESENTACIÓN MEDICAMENTO

- **CAJA DE 5 AMPOLLAS**



"Material de consulta exclusiva para profesionales de la salud."

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN MODIFICACIÓN	FECHA
00	Primera versión dentro del SGC.	2021/05/24
01	Inclusión de la foto del producto.	2021/06/24

FICHA TÉCNICA COMERCIAL

ALENDRONATO 70 mg TAB CAJAX4 COL EOF	
Código SAP: 143142	**Versión: 01**

Elaborado por:	Aprobado por:
G. Obando Firmado digitalmente por Gabriela Obando González Fecha: 2023.08.22 16:12:04 -05'00'	ML Mora Firmado digitalmente por Martha Lucia Mora Ojeda Fecha: 2023.08.22 16:49:13 -05'00'
Nombre: Gabriela Obando González **Cargo: Aprendiz QA** **Fecha:** Ver firma digital	**Nombre: Martha Mora** **Cargo: Jefe QA-DT (D)** **Fecha:** Ver firma digital

INFORMACIÓN TÉCNICA.	
Marca:	N/A
Forma farmacéutica:	Tabletas
Principios activos:	Alendronato sódico trihidrato
Fabricante:	LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Peso promedio:	349,9 g/Tab
Descripción Producto terminado:	Tabletas circulares lisas, biconvexas de color Blanco a casi Blanco.
Condiciones de almacenamiento:	No mayor a 30°C
ATC:	M05BA04

ARTES DEL PRODUCTO

ALUMINIO COMERCIAL



FICHA TÉCNICA COMERCIAL

La Santé
Alendronato Sódico
70 mg TABLETAS
Col. Reg. San. No. INVIMA 2022M-0003608-R2
Elab. por LABORATORIOS LA SANTÉ S.A. Bogotá D.C.
HECHO EN COLOMBIA
USO EXCLUSIVO INSTITUCIONAL

La Santé
Alendronato Sódico
70 mg TABLETAS
Col. Reg. San. No. INVIMA 2022M-0003608-R2
Elab. por LABORATORIOS LA SANTÉ S.A. Bogotá D.C.
HECHO EN COLOMBIA
USO EXCLUSIVO INSTITUCIONAL

ESTUCHE X 4 TABLETAS



FICHA TÉCNICA COMERCIAL

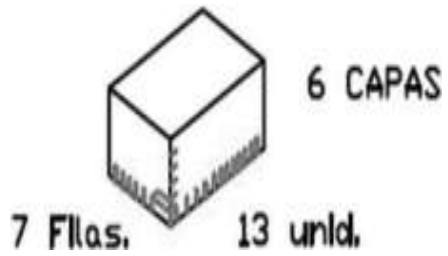
COMPOSICIÓN: Cada tableta contiene Alendronato Sódico Trihidrato, equivalente a 70,0 mg de Ácido Alendrónico, excipientes c.s.p
CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al medicamento o a sus análogos, hipocalcemia. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal, enfermedad ácido péptica, disfagia o enfermedades esofágicas sintomáticas, gastritis y duodenitis. Administrar con suficiente cantidad de agua para facilitar su disolución, sin otros medicamentos simultáneos para evitar posibles interacciones. Antes de empezar la terapia con Alendronato deben corregirse los trastornos de metabolismo de calcio y de minerales.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más). No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma. El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma. Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva. Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis). Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.
POSOLOGÍA: Según criterio médico.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30 °C
MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
VENTA CON RECETA MÉDICA
HECHO EN COLOMBIA

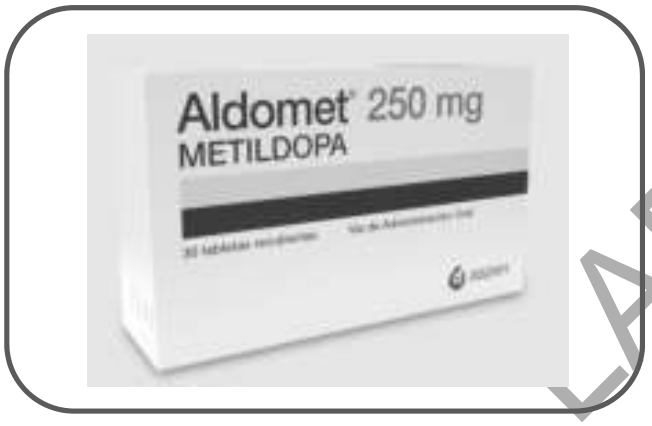
INFORMACIÓN REGULATORIA			
Destino	**Registro Sanitario**	**Tiempo de Vida Útil**	**Presentación Comercial**
Colombia	**Agotamiento:** INVIMA 2022M-0003608-R1 **Vigente:** INVIMA 2022M-0003608-R2	24 meses	Caja de cartón por un (1) blíster en PVDC blanco/ Aluminio por 4 tabletas
CUM:	19943211-1		

ESPECIFICACIONES DE ENVASE SECUNDARIO	
PARÁMETRO	**ESPECIFICACIÓN**
Dimensiones del estuche	40 x 24 x 66 mm
Código de Barras	7703763997251

FICHA TÉCNICA COMERCIAL

ESPECIFICACIONES DE EMBALAJE		
ESTUCHES POR CORRUGADO		
Unidades por Corrugado	546	
Unidades por Capa	13	
Hileras	7	
Capas	6	
EAN 14	17703763997258	
Unidad de Negocio	LA SANTÉ S.A	

aspen	TIPO:	**FORMATO**
TÍTULO: **FICHA TECNICA DE PRODUCTO TERMINADO**	CÓDIGO:	**F_003_PNO 15.13-008**
	VERSIÓN:	**01**
	FECHA DE EFECTIVIDAD:	**24-Ago-2020**
	PRÓXIMA REVISIÓN:	**May-2023**
	FECHA LÍMITE DE USO:	**24-Ago-2023**
	PAGINA:	**1 de 2**



R LAD

Numero Ficha Técnica	FTPF-012
Versión	01
Fecha efectiva	22-Mar-2023
Producto	ALDOMET 250 mg
Activo/Componentes	Metildopa
Vida útil	36 Meses
Clasificación del Producto	Antihipertensivo

DATOS GENERALES	
Código de Barra (EAN13)	6 001390 124479
Código ATC	C02AB01
Código CUM	45047-02
Registro INVIMA	INVIMA 2023M-005601-R4
Vigencia del Registro	27-Mar-2028
Titular del Registro	ASPEN LABS S.A. DE C.V., MEXICO
Fabricante	Aspen Port Elizabeth (PTY) LTD
Dirección del fabricante	Corner of Fairclough Road and Gibaud Road, Korsten, 6020

OPI

Este documento es propiedad de Aspen Colombiana S.A.S y por lo tanto se prohíbe su reproducción total o parcial ASPEN COLOMBIANA S.A.S NIT: 900.656.960-6 Carrera 69 N° 19A – 51 Bodega 1 Tel.: 7470000 ext 3418, Bogotá.

DATOS GENERALES	
País de Origen	Sudafrica
Importador	ASPEN COLOMBIANA S.A.S
Presentaciones comerciales	Caja por 30 tabletas
Embalaje	100 unidades por corrugado original
Dimensiones caja plegadiza	Largo: 10.5 cm Ancho: 3.0 cm Alto : 6.3 cm
Peso unidad	24 g
Dimensiones caja corrugada	33 cm x 33 cm x 24 cm
Material de envase/empaque	Blíster PVC/Aluminio
Condiciones de almacenamiento	Consérvese a temperatura inferior a 30°C

REALIZADA POR	
NOMBRE	Magaly Espitia Useche.
CARGO	Coordinadora de Aseguramiento de Calidad de Aspen Colombiana
FECHA	22-Mar-2023

Este documento es propiedad de Aspen Colombiana S.A.S y por lo tanto se prohíbe su reproducción total o parcial ASPEN COLOMBIANA S.A.S NIT: 900.656.960-6 Carrera 69 N° 19A – 51 Bodega 1 Tel.: 7470000 ext 3418, Bogotá.

Fecha emisión: 28/10/2021

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
SYNOVULAR INYECTABLE - COLOMBIA

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	ALGESTONE ACETOFENIDO 150 mg /ESTRADIOL ENANTATO 10 mg
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2021M-007700-R3
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	29.10.2026
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LAFRANCOL S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	N/A
TIPO REGISTRO:	FABRICAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	LAFRANCOL S.A.S./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA CON FORMULA MEDICA
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	NO ES MEDICAMENTO ESENCIAL

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	SOLUCION INYECTABLE
VIDA ÚTIL:	TRES (3) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMAC. A NO MAS/30°C PROTEGIDO DE LA LUZ en su envase y empaque

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

CJA x 1 AMP x 1 mL AMP VIDRIO TIPO I // IUM: CUM:000019763-01
CJA x 24 AMP x 1 mL AMP VIDRIO TIPO I // IUM: CUM:000019763-02
CJA x 1 AMP x 1 mL VID TIPI +JERIN DESEC // IUM: CUM:000019763-03
CJA x 1 JERINGA PRELLEN x 1mL VIDR TIPI // IUM: CUM:000019763-04
CJA x 24 JERING PRELLEN 1x1mL VID TIP I // IUM: CUM:000019763-05
CJA x1 AMP BLIST PVC INC/P.ALU+JERIN DES // IUM: CUM:000019763-06
CJA x1 AMP BLIST PVC INC/P.ALU+JERIN DES // IUM: CUM:000019763-06
CJA x1 AMP BLIST PVC INC/P.ALU+JERIN DES // IUM: CUM:000019763-06
CJA x 1 AMP x 1 mL AMP VIDRIO TIPO I // IUM: CUM:000019763-01
CJA x 1 AMP x 1 mL AMP VIDRIO TIPO I // IUM: CUM:000019763-07
CJA x 24 AMP x 1 mL AMP VIDRIO TIPO I // IUM: CUM:000019763-08
CJA x 1 JERINGA PRELLEN x 1mL VIDR TIPI // IUM: CUM:000019763-09
CJA x1 AMP BLIST PVC INC/P.ALU+JERIN DES // IUM: CUM:000019763-10

MUESTRA MÉDICA:

CJA x1 AMP BLIST PVC INC/P.ALU+JERIN DES // IUM: CUM:000019763-11

EMBALAJE: De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

ANOVULATORIO

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

CONTRAINDICACIONES: ANTECEDENTES DE TROMBOFLEBITIS DE LAS VENAS PROFUNDAS Y TRASTORNOS TROMBOEMBOLICOS, ARTERIOPATIAS DE LAS CORONARIAS O ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR, CARCINOMA MAMARIO CONOCIDO O SOSPECHADO, NEOPLASIA

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
SYNOVULAR INYECTABLE - COLOMBIA

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

ESTROGENO DEPENDIENTE CONOCIDA O SOSPECHADA, HEMORRAGIA VAGINAL ANORMAL SIN DIAGNOSTICAR. EMBARAZO CONOCIDO O SOSPECHADO, PERTURBACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA, ANTECEDENTES DE ICTERICIA IDEOPATICA DEL EMBARAZO, SINDROME DE DUBIN JOHNSON, TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS GRASAS, ANTECEDENTES DE HERPES DEL EMBARAZO, DIABETES, OTOSCLEROSIS CON EMPEORAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO.

POSOLOGÍA:

SEGÚN PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	INTRAMUSCULAR
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL/
CÓDIGO ATC:	G03FA04
TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Alizaprida 12 mg/mL solución oral.
NOMBRE DE MARCA	ALIPRID®
COMPOSICIÓN	Cada mL de solución oral contiene Alizaprida Clorhidrato equivalente a Alizaprida base 12 mg (Principio activo), Metilparabeno sódico, Aspartame y Propilparabeno sódico.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Farmatech S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2017M-0017649
EXPEDIENTE N°	20100280
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	A03FA05
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas no mayores de 30 °C
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Frasco por 15 mL: 26,00 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Frasco gotero por 15 mL** en caja plegadiza.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Solución oral translúcida sin presencia de partículas visibles, incolora, inodora.	Especificaciones establecidas internamente
Peso específico a 25 °C	Entre 0,980 y 1,210	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
pH a 25 °C	Entre 3,7 y 5,3	Especificaciones establecidas internamente
Identificación	**HPLC** – El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Alizaprida en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración.	
Volumen por gota	20 gotas equivalen a 1 mL ± 10%. (Entre 0,90 y 1,10 mL)	
Contenido de conservantes (*)	Metilparabeno sódico: No menos de 80,0% y no más de 120,0% de la cantidad adicionada de metilparabeno sódico. Propilparabeno sódico: No menos de 80,0% y no más de 120,0% de la cantidad adicionada de Propilparabeno sódico.	
Valoración	No menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Alizaprida base.	
Volumen de entrega	**Frasco por 15 mL** **Para 10 envases:** El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (15 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (14,3 mL) del volumen declarado en la etiqueta. **Para 30 envases**: El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor de 100% del volumen declarado en la etiqueta (15 mL) y el volumen del líquido obtenido de no más de 1 de los 30 envases es menos de 95% (14,3 mL) pero no menor que 90% (13,5 mL) del volumen declarado en la etiqueta.	USP Vigente
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 100 ufc/mL	
Recuento total combinado de hongos y levaduras	≤ 10 ufc/mL	
Escherichia coli	Ausencia/mL	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Complejo *Burkholderia cepacia*	Ausencia/mL	

***NOTA** 1 La especificación del contenido de conservantes aplica para la liberación del producto terminado, para los estudios de estabilidad debe ser mínimo 10% de la cantidad adicionada de ambos conservantes, además se debe cumplir la prueba de eficacia antimicrobiana.

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	02-11-2017	Documento nuevo	John Alejandro Restrepo, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	16-04-2018	1. Se elimina la prueba de *Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa* y *Salmonella spp*. 2. Se adiciona la prueba de volumen por gota.	Dubalier Henao, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastián Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
3	22-02-2019	1. Se cambia el logo organizacional. 2. Se modifica el campo de Referencia pasa de “USP Vigente” a “USP 41”. 3. Se elimina en la prueba volumen de entrega, la especificación de frasco por 30 mL. El producto no tiene esta presentación. 4. No se reporta prueba de conservantes, asociado a la desviación: D-0016-019.	Dubalier Henao, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
4	24-04-2020	1. Cambio del logo organizacional alineado al corporativo. 2. Se incluye prueba Contenido de conservantes. 3. Se actualiza la referencia de “USP 41” a “USP Vigente” 4. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica la referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de “Según procedimiento interno POE-CC-010” a	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
		"USP Vigente". (Ver control de cambios CC-2019-025). 5. Se incluye especificación microbiológica Complejo *Burkholderia cepacia.*			
5	14-10-2020	1. Se ajustan los límites de especificación de la prueba contenido de conservantes, acorde a los resultados obtenidos en estabilidad On going para la prueba de eficacia antimicrobiana. 2. El contenido medio de conservantes tiene la especificación acorde a lo aprobado en el Invima.	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo de Producto	Derly Marcela González, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Ruth Bibiana Quirós, Coordinador de Desarrollo de Producto
6	20-09-2023	1. Se ajustan los límites de especificación para la prueba contenido de conservantes entre 80,0% - 120,0%, el cambio se basa en el capítulo general de la USP <341> Contenido de Agentes antimicrobianos, donde se especifica que, un producto debe contener la cantidad declarada del conservante antimicrobiano (dentro de un ± 20% considerando las variaciones originadas en la fabricación y el análisis). Además, se cambia la forma de expresar la cantidad de ambos conservantes, antes se declaraba el porcentaje de cada conservante en la formulación y ahora pasa a declarase entre el 80,0% - 120,0% de la cantidad adicionada de cada conservante. 2. Se incluye nota donde se aclara que la especificación del contenido de conservantes aplica solo para la liberación del PT, para los estudios de estabilidad debe ser mínimo 10% de la cantidad adicionada de ambos conservantes, además se debe cumplir la prueba de eficacia antimicrobiana. para estabilidad. Esta aclaración se basa en el capítulo general de la USP <341> Donde se especifica que la declaración de la cantidad de conservante que se indica en la etiqueta no está destinado a significar que la cantidad de conservante declarado se mantiene durante la vida útil del producto; por el contrario, es una de la cantidad que fue agregada, dentro de las limitaciones del proceso, y que no se excedió en más del 20%; además establece que el fabricante debe determinar el nivel mínimo en el que el conservante resulta eficaz y debe formular el producto de modo que se garantice que se excede este nivel de	Ximena Betancur Vargas Especialista en Desarrollo Farmacéutico	Yuliana Figueroa Coordinador de Control de Calidad	Herney Posada Jefe de Control de Calidad

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
		eficacia durante toda la vida útil del producto. 3. Se corrigen los límites de la especificación de la prueba, volumen por gota; se evidencia que los límites fueron calculados con una variación del 15%, cuando la especificación dice que se acepta una variación de ± 10%. La actualización de esta ficha técnica esta asociada al control de cambios CR-02126.			

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
X.Betancur		**Y.Figueroa**		**H.Posada**	
Nombre:	Ximena Betancur Vargas	**Nombre:**	Yuliana Figueroa	**Nombre:**	Herney Posada
Cargo:	Especialista en Desarrollo Farmacéutico	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad	**Cargo:**	Jefe de Control de Calidad
Fecha:	20-09-2023	**Fecha:**	20-09-2023	**Fecha:**	20-09-2023

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

Alopurinol 100 mg Tableta

2. PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja x 3 Blister x 10 Tabletas
Caja x 10 Blister x 10 Tabletas

3. REGISTRO SANITARIO

INVIMA 2023M-0013675-R1

4. CÓDIGO ATC

M04AA01

5. GRUPO FARMACOLÓGICO

Preparados Antigotosos

6. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

7. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

8. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia. No debe utilizarse para el tratamiento de gota aguda. Administrese con precaución a pacientes con hemocromatosis idiopática, insuficiencia renal o hepática. Se ha reportado una alta incidencia de toxidermia grave incluyendo síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS) que ocurre dos meses posteriores al inicio del medicamento. En caso de evidenciar reacciones de hipersensibilidad al medicamento se debe suspender

su administración. Si la hiperuricemia es asintomática no amerita tratamiento medicamentoso. Este medicamento contiene lactasa Lapp o mala absorción de glucosa – galactosa o no deben tomar este medicamento.

9. CONDICIÓN DE VENTA

Venta con fórmula médica

10. RECOMENDACIONES PARA ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor de 30°C en su envase y empaque autorizado.

11. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Para mayor información sobre este producto sírvase dirigirse a: **MEMPHIS PRODUCTS S.A.**

12. CAMBIOS AL DOCUMENTO

VERSIÓN	FECHA	CAMBIOS REALIZADOS
0	24/03/23	Creación del Documento.
1	10/05/24	Se modifica el numeral 8 como "Contraindicaciones y Advertencias" y se incluye la advertencia del excipiente Lactosa.

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO Y PRESENTACION:**
   ALOPURINOL 300 mg TABLETAS
   Comercial: Caja 10, 20, 30, 50 y 100 tabletas
   M.M. Caja x 10 Tabletas
   Institucional: Caja x 100 TabletasFORMA FARMACEUTICA

2. **REGISTRO SANITARIO**
   INVIMA 2016 M-002562 R2

3. **CÓDIGO ATC:**
   M04AA01

4. **GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO**
   Uricosúrico

5. **MECANISMO DE ACCION**
   El Alopurinol se utiliza en la gota y la hiperuricemia por inhibición de la enzima xantinaoxidasa, lo que previene o evita la oxidación de la hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. La carga de purinas en orina en general ácido úrico prácticamente en su totalidad, se divide entonces entre hipoxantina, xantina y ácido úrico, cada uno con su propia solubilidad. Esto conlleva a la reducción de las concentraciones de urato y ácido úrico en plasma y orina, idealmente hasta tal punto que los depósitos de urato sódico Monohidrato o ácido úrico se disuelven o se previene su formación.

   A concentraciones bajas el Alopurinol actúa como inhibidor competitivo de la xantinaoxidasa, pero a concentraciones más elevadas actúa como un inhibidor no competitivo. Sin embargo, la mayor parte de su actividad se debe a su metabolito, el oxipurinol, que es un inhibidor no competitivo de la xantinaoxidasa.
   FARMACOCINETICA

   El alopurinol se absorbe rápidamente en el tubo digestivo hasta un 90% de la dosis por vía oral; su semivida de eliminación plasmática es de 1 a 2 horas. El metabolito principal del alopurinol es el oxipurinol (alloxantina) el cual también es un inhibidor de la xantinaoxidasa, con una semivida de eliminación plasmática de aproximadamente 15 horas o más en pacientes con una función renal normal, aunque esta se prolonga considerablemente en caso de insuficiencia renal. Ambos, alopurinol y oxipurinol se conjugan para formar sus correspondientes ribonucleósidos y no se unen a las proteínas plasmáticas.

   La excreción se produce principalmente a través de los riñones, pero es lenta ya que el alopurinol experimenta reabsorción tubular. Aproximadamente un 70% de la dosis diaria se excreta por la orina en forma de oxipurinol hasta un 10% en forma de alopurinol; un uso prolongado puede alterar estas proporciones ya que el alopurinol inhibe su propio metabolismo. El resto de la dosis se elimina por las heces. También se ha detectado Alopurinol y oxipurinol en la leche materna.

6. **INDICACIONES:**
   Coayudante en el tratamiento de la hiperuricemia
   El Alopurinol se emplea en el tratamiento de la hiperuricemia asociada con gota crónica, nefropatía aguda por ácido úrico, formación recurrente de piedras de ácido úrico, algunas alteraciones enzimáticas o cáncer y su tratamiento. No se utiliza en la hiperuricemia asintomática.

   El Alopurinol también se emplea en el tratamiento de cálculos renales provocados por la deposición de oxalato de calcio (en presencia de hiperuricosuria) y de 2,8-dihidroxiadenina. Puede tener el potencial de reducir el estrés oxidativo mediante el bloqueo de la producción de los radicales libres y es un componente

de las soluciones para la conservación de los riñones. Además, el Alopurinol tiene actividad antiprotozoaria y se utiliza en la leishmaniasis y en la tripanosomiasis americana.

El Alopurinol se emplea en la gota crónica para corregir la hiperuricemia, reduce la probabilidad de ataques agudos y previene las secuelas de la gota crónica. Inicialmente puede aumentar las concentraciones plasmáticas de urato y ácido úrico mediante la disolución de los depósitos. Esto puede desencadenar o intensificar ataques agudos, por lo que el tratamiento con alopurinol no puede iniciarse hasta que el ataque agudo haya remitido por completo, y el tratamiento puede iniciarse a dosis bajas e incrementarlas gradualmente. Una vez corregida la hiperuricemia, generalmente después de 3 meses de tratamiento, se puede administrar un AINE (pero no ácido acetilsalicílico o salicilatos) o colchicina como mínimo durante un mes más. Pueden transcurrir varios meses hasta conseguir disminuir los niveles de ácido úrico para controlar los ataques agudos.

7. DOSIFICACION:

La dosis inicial propuesta de Alopurinol es de 100 mg/día por vía oral, que se incrementará gradualmente, unos 100 mg, por ejemplo, en intervalos semanales, hasta que la concentración de urato en plasma disminuya a 0,36 mmol / L (6 mg/100 mL) o inferior. Un intervalo de dosis de 100 a 300 mg / día puede ser adecuado para pacientes con gota leve y hasta 600 mg para los que sufran una gota tofácea moderadamente grave. La dosis máxima diaria recomendada es de 800 mg en EE.UU. y de 900 mg en el RU. Pueden tomarse hasta 300 mg como dosis única diaria, cantidades superiores debe tomarse en dosis fraccionadas para evitar el riesgo de irritación gástrica. Si se administra Alopurinol después de las comidas, se minimiza el riesgo de irritación gástrica. Los pacientes deben mantener una ingesta de líquidos adecuada para prevenir los depósitos de xantinas.

Debe reducirse la dosis de Alopurinol en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

Cuando se emplea en la prevención de nefropatía por ácido úrico asociada con el tratamiento antineopásico, se administran habitualmente de 600 a 800 mg/día durante 2 o 3 días unos días antes de iniciar el tratamiento contra el cáncer. El mantenimiento de una elevada ingestión de líquidos es básico. En la hiperuricemia secundaria a cáncer o a la quimioterapia antineoplásica, las dosis de mantenimiento de alopurinol son similares a las que se emplean en casos de gota y se administran en función de la respuesta del organismo

8. PRECAUCIONES

El Alopurinol no debe emplearse para tratar un ataque agudo de gota, además, el tratamiento con alopurinol no debe iniciarse bajo ningún concepto mientras dure un ataque agudo. Sin embargo, el tratamiento con alopurinol se mantiene si se produce un ataque agudo en pacientes que ya tomaban el fármaco, y el ataque agudo se trata por separado.

Debe interrumpirse el tratamiento de forma inmediata si aparece alguna reacción dermatológica u otros signos de alergia. Debe intentarse reinstaurar el tratamiento con suma precaución y a dosis bajas cuando las reacciones dermatológicas leves hayan desaparecido, no debe administrarse Alopurinol en aquellos pacientes que han experimentado algún tipo de reacción de hipersensibilidad. Debe reducirse la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática. Se aconseja precaución en pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión o la insuficiencia cardiaca, ya que también pueden presentar insuficiencia renal.

Para reducir el riesgo de deposiciones renales de xantinas se requiere una ingesta adecuada de líquidos (de 2 a 3 L/día). Además puede ser conveniente neutralizar o alcalinizar ligeramente la orina.

9. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo y lactancia. No debe administrarse concomitantemente con sales de hierro en pacientes con hemocromatosis idiopática. Adminístrese con precaución a pacientes con disfunción renal o hepática. Se ha reportado una alta incidencia de toxidermia grave incluyendo síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DRESS) que ocurre dos meses posteriores al inicio del medicamento. En caso de evidenciar reacciones de hipersensibilidad al medicamento se debe suspender su administración. Si la hiperuricemia es asintomática no amerita tratamiento medicamentoso.

10. INTERACCIONES:

Dado que puede incrementar las concentraciones de ácido úrico puede disminuir la eficacia del Alopurinol. El ácido acetil salicílico y los salicilatos poseen este efecto y en general deberían evitarse en casos de hiperuricemia y gota. En pacientes que tomaban Alopurinol junto con inhibidores de la ECA o diuréticos tiazídicos, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, se ha descrito un aumento en las reacciones de hipersensibilidad y posiblemente, también otros efectos adversos.

El metabolismo de la azatioprina y de la mercaptopurina resulta inhibido por el alopurinol y sus dosis deben reducirse de forma importante cuando cualquiera de estos fármacos se administra con Alopurinol para evitar efectos tóxicos que pueden ser potencialmente mortales. También se ha descrito que el Alopurinol potencia la actividad y posiblemente aumenta la toxicidad de varios fármacos, entre ellos algunos antibacterianos, anticoagulantes, antineoplásicos, ciclosporina, algunas sulfonilureas antidiabéticas, teofilina y vidarabina.

11. EFECTOS SECUNDARIOS:

Las erupciones cutáneas constituyen el efecto adverso más común. En general, las erupciones son maculopapulares o pruriginosas, en ocasiones purpúreas, pero también puede producirse reacciones de hipersensibilidad más graves como erupciones exfoliativas, Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis tóxica epidérmica. Por tanto, se recomienda interrumpir el tratamiento con Alopurinol cuando se produzca algún tipo de erupción cutánea. Pueden producirse otros síntomas de hipersensibilidad como fiebre, escalofríos, linfadenopatía, leucocitopenia o leucocitosis, eosinofilia, artralgia, vasculitis, que conducen a una lesión renal y hepática y excepcionalmente, a crisis convulsivas. Estas reacciones de hipersensibilidad pueden ser graves, e incluso mortales, los pacientes con insuficiencia renal o hepática presentan un riesgo especial.

En pacientes que no presentan hipersensibilidad también puede producirse hepatotoxicidad y signos de función hepática alterada. Los efectos hematológicos incluyen trombocitopenia, anemia aplásica, agranulocitosis y anemia hemolítica.

Ocasionalmente se han escrito otros efectos adversos como parestesias, neuropatías periféricas, alopecia, ginecomastia, hipertensión, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefaleas, mareos, somnolencia, vértigo y alteraciones visuales.

El algunos pacientes al inicio del tratamiento con alopurinol, puede observarse un incremento de las crisis agudas, aunque estos disminuyen transcurridos varios meses.

12. VIA DE ADMINISTRACION:

ORAL

13. RECOMENDACIONES PARA ALMACENAMIENTO:

Almacénese a temperatura inferior a 30ºc en los envases y empaques aprobados.

14. INFORMACION COMPLEMENTARIA:

MARTINDALE. GUIA COMPLETA DE CONSULTA FARMACOTERAPÉUTICA. Tercera Edición. Pharma Editores.

PARA MÁS INFORMACIÓN SOBRE ESTE PRODUCTO SÍRVASE DIRIGIRSE A: **MEMPHIS LABORATORIOS**

15. CAMBIOS AL DOCUMENTO

VERSIÓN	FECHA	CAMBIOS REALIZADOS
0	25/02/2019	Creación

ELABORÓ:	REVISÓ:	APROBÓ:
Nombre: Claudia Jimenez	Nombre: Gustavo Baez	Nombre: Hernán Rodríguez
FIRMA C. Jiménez	FIRMA 	FIRMA 



Numero Ficha Técnica	FTPF-085
Versión	00
Fecha efectiva	1-Dic-2023
Producto	XANAX 0.25 MG TABLETAS
Activo/Componentes	Alprazolam
Vida útil	36 meses
Clasificación del Producto	Ansiolíticos

DATOS GENERALES	
Código de Barra (EAN13)	3 00090 – 02908 1
Código ATC	N05BA12
Código CUM	000013874 02
Código IUM	N/A
Registro INVIMA	INVIMA 2023M-007668-R4
Vigencia del Registro	Vigente
Titular del Registro	Pfizer S.A.S.
Fabricante	Sanico NV Bélgica

COPIA CONTROLADA

Este documento es propiedad de Aspen Colombiana S.A.S y por lo tanto se prohíbe su reproducción total o parcial
ASPEN COLOMBIANA S.A.S NIT: 900.656.960-6 Carrera 69 N° 19A – 51 Bodega 1 Tel.: 7470000 ext 3418, Bogotá.

DATOS GENERALES	
Dirección del fabricante	Con Domicilio En Veedijk 59, Industriezone 4, 2300 Turnhout, Bélgica.
País de Origen	Bélgica
Importador	1. Aspen Colombiana S.A.S. 2. Pfizer S.A.S.
Presentaciones comerciales	Caja x 30 tabletas
Embalaje	288 unidades en corrugado original
Dimensiones caja plegadiza	Largo: 92 mm Alto: 44 mm Ancho: 22 mm
Peso unidad	12 g
Dimensiones caja corrugada	Largo: 30,2 cm Alto: 39,8 cm Ancho: 31,4 cm
Material de envase/empaque	Envase: blíster PVC / foil de aluminio. Empaque: caja plegadiza de cartón
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

REALIZADA POR	
NOMBRE	Valentina Ortiz Salazar
CARGO	Analista de Asuntos Regulatorios de Aspen Colombiana
FECHA	1-Dic-2023

COPIA CONTROLADA

Este documento es propiedad de Aspen Colombiana S.A.S y por lo tanto se prohíbe su reproducción total o parcial ASPEN COLOMBIANA S.A.S NIT: 900.656.960-6 Carrera 69 N° 19A – 51 Bodega 1 Tel.: 7470000 ext 3418, Bogotá.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genérico:	ALPRAZOLAM
Nombre Comercial:	ALPRAZOLAM 0,5 MG TABLETAS
Concentración:	0,5 MG
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	8-cloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] benzodiazepina
Formula Molecular:	C17H13N4Cl
Peso Molecular:	308.765 g/mol
No de CAS:	28981-97-7
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANSIOLITICO
Contraindicaciones:	PUEDE PRODUCIR SOMNOLENCIA POR LO TANTO SE DEBE EVITAR MANEJAR VEHÍCULOS Y EJECUTAR ACTIVIDADES QUE REQUIERAN ÁNIMO VIGILANTE. EL USO CONCOMITANTE DE BENZODIACEPINAS Y OPIOIDES PUEDE PRODUCIR SEDACIÓN PROFUNDA, DEPRESIÓN RESPIRATORIA, COMA Y MUERTE. PUEDE GENERAR DEPENDENCIA FÍSICA Y / O PSICOLÓGICA, Y SÍNDROME DE ABSTINENCIA, LUEGO DE LA INTERRUPCIÓN ABRUPTA DE LAS PERSONAS DEPENDIENTES. PUEDE PRODUCIR REACCIONES TALES COMO, INTRANQUILIDAD, AGITACIÓN, IRRITABILIDAD, AGRESIVIDAD, DELIRIOS, ATAQUES DE IRA, PESADILLAS, ALUCINACIONES, PSICOSIS, COMPORTAMIENTO INADECUADO Y OTROS EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA CONDUCTA. EN CASO DE QUE ESTO OCURRIERA, CONSULTE A SU MÉDICO. ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE UTILIZACIÓN: EL USO CONCOMITANTE DE BENZODIACEPINAS Y OPIOIDES PUEDE PRODUCIR SEDACIÓN PROFUNDA, DEPRESIÓN RESPIRATORIA, COMA Y MUERTE. SE DEBE USAR EN PACIENTES SIN ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO, LIMITANDO LA DOSIS Y DURACIÓN MÍNIMA REQUERIDA. SE DEBEN VIGILAR LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN RESPIRATORIA Y SEDACIÓN. EL RIESGO AUMENTA EN PACIENTE CON RIESGO DE CAÍDA A LO QUE SE ADICIONA DEBILIDAD MUSCULAR. PUEDE PRODUCIR SOMNOLENCIA POR LO TANTO SE DEBE EVITAR MANEJAR VEHÍCULOS Y EJECUTAR ACTIVIDADES QUE REQUIERAN ÁNIMO VIGILANTE. PUEDE PRESENTARSE HABITUACIÓN Y DEPENDENCIA EMOCIONAL/FÍSICA CON LOS BENZODIACEPINAS, INCLUIDO ALPRAZOLAM. COMO SUCEDE CON TODAS LAS BENZODIACEPINAS, EL RIESGO DE DEPENDENCIA AUMENTA CON EL AUMENTO DE LA DOSIS Y LA UTILIZACIÓN PROLONGADA. PUEDE HABER UN RIESGO AUMENTADO EN PACIENTES CON USO DE VARIAS BENZODIACEPINAS. SE HAN DESCRITO DEPENDENCIA A DOSIS TERAPÉUTICAS Y EN PACIENTES SIN NINGÚN RIESGO ADICIONADO. ES MAYOR EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ALCOHOLISMO O ABUSO DE DROGAS. EL ABUSO DE MEDICAMENTOS ES UN RIESGO CONOCIDO DE ALPRAZOLAM Y OTRAS BENZODIAZEPINAS, Y LOS PACIENTES DEBEN SER MONITOREADOS EN CONSECUENCIA CUANDO RECIBEN ALPRAZOLAM. ALPRAZOLAM PUEDE ESTAR SUJETO A DESVIACIÓN. HA HABIDO INFORMES DE MUERTES RELACIONADAS CON SOBREDOSIS CUANDO EL ALPRAZOLAM SE USA CON OTROS DEPRESORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC), INCLUIDOS LOS OPIOIDES, OTRAS BENZODIACEPINAS Y EL ALCOHOL. ESTOS RIESGOS DEBEN CONSIDERARSE AL PRESCRIBIR O DISPENSAR ALPRAZOLAM. PARA REDUCIR ESTOS RIESGOS, SE DEBE UTILIZAR LA CANTIDAD APROPIADA MÁS PEQUEÑA Y SE DEBE INFORMAR A LOS PACIENTES SOBRE EL ALMACENAMIENTO Y LA ELIMINACIÓN ADECUADOS DEL MEDICAMENTO NO USADO. TOLERANCIA: DESPUÉS DE UN USO CONTINUADO DURANTE ALGUNAS SEMANAS, PUEDE DETECTARSE UN CIERTO GRADO DE PÉRDIDA DE EFICACIA CON RESPECTO A LOS EFECTOS HIPNÓTICOS. SE RECOMIENDA INFORMAR AL PACIENTE ANTE LA POSIBILIDAD DE APARICIÓN DE UN FENÓMENO DE REBOTE AL SUPRIMIR EL TRATAMIENTO, LO QUE DISMINUIRÁ SU ANSIEDAD ANTE LOS SÍNTOMAS QUE PUEDEN APARECER. CUANDO SE UTILIZAN BENZODIAZEPINAS DE ACCIÓN LARGA, ES IMPORTANTE ADVERTIR AL PACIENTE DE LA INCONVENIENCIA DE CAMBIAR A OTRA BENZODIAZEPINA DE ACCIÓN CORTA, POR LA POSIBILIDAD DE APARICIÓN DE SÍNTOMAS DE RETIRADA. SÍNTOMAS DE RETIRADA: SE HAN PRESENTADO SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA DESPUÉS DE LA DISMINUCIÓN RÁPIDA O INTERRUPCIÓN ABRUPTA DE LAS BENZODIACEPINAS INCLUIDO ALPRAZOLAM. LOS SÍNTOMAS QUE PUEDEN PRESENTARSE SON: CEFALEAS, DOLORES MUSCULARES, ANSIEDAD ACUSADA, TENSIÓN, INTRANQUILIDAD, CONFUSIÓN, IRRITABILIDAD, LEVE DISFORIA E INSOMNIO. EN LOS CASOS GRAVES, SE HAN DESCRITO LOS SIGUIENTES SÍNTOMAS: DESPERSONALIZACIÓN, HIPERACUSIA, HORMIGUEO Y CALAMBRES MUSCULARES Y ABDOMINALES, VÓMITOS, SUDORACIÓN, TEMBLOR, INTOLERANCIA A LA LUZ Y AL CONTACTO FÍSICO, ALUCINACIONES O CONVULSIONES. ADEMÁS, SE HAN PRESENTADO CRISIS EPILÉPTICAS DURANTE DISMINUCIONES RÁPIDAS O INTERRUPCIONES ABRUPTAS DEL TRATAMIENTO CON ALPRAZOLAM. ASÍ COMO LA REAPARICIÓN DE LOS SÍNTOMAS AUNQUE MÁS ACENTUADOS. SE RECOMIENDA DISMINUIR LA DOSIS DE FORMA GRADUAL HASTA LA SUPRESIÓN DEFINITIVA. AL UTILIZAR LAS BENZODIAZEPINAS DE ACCIÓN CORTA EN CIERTAS INDICACIONES PUEDE SUCEDER QUE EL CUADRO DE RETIRADA SE MANIFIESTE CON NIVELES PLASMÁTICOS TERAPÉUTICOS, ESPECIALMENTE SI LA DOSIS UTILIZADA ERA ALTA. SUICIDIO: SE HAN ASOCIADO TRASTORNOS DE PÁNICO CON LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS Y AUMENTO DE LOS REPORTES DE SUICIDIO ENTRE LOS PACIENTES NO TRATADOS. POR LO TANTO, SE DEBE TENER LA MISMA PRECAUCIÓN CUANDO SE UTILIZAN DOSIS MÁS ALTAS DE ALPRAZOLAM EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TRASTORNOS DE PÁNICO IGUAL A LA QUE SE TIENE CON LA UTILIZACIÓN DE CUALQUIER SICOTRÓPICO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DEPRESIVOS O DE PACIENTES PARA LOS QUE EXISTE UNA RAZÓN PARA ESPERAR IDEAS O PLANES SUICIDAS OCULTOS. LA ADMINISTRACIÓN A PACIENTES GRAVEMENTE DEPRIMIDOS O SUICIDAS DEBERÁ REALIZARSE CON PRECAUCIÓN, CON LA MÍNIMA DOSIS Y TIEMPO EFECTIVO. EN PACIENTES CON DEPRESIÓN SE HAN REPORTADO EPISODIOS DE HIPOMANÍA Y MANÍA ASOCIADOS CON LA UTILIZACIÓN DE ALPRAZOLAM. NO SE HA ESTABLECIDO LA UTILIZACIÓN DE ALPRAZOLAM EN ALGUNAS CLASES DE DEPRESIÓN. LAS BENZODIAZEPINAS NO DEBEN USARSE SOLAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD ASOCIADA A DEPRESIÓN (RIESGO DE SUICIDIO). REACCIONES PSIQUIÁTRICA Y PARADÓJICA: LAS BENZODIAZEPINAS PUEDEN PRODUCIR REACCIONES TALES COMO, INTRANQUILIDAD, AGITACIÓN, IRRITABILIDAD, AGRESIVIDAD, DELIRIOS, ATAQUES DE IRA, PESADILLAS, ALUCINACIONES, PSICOSIS, COMPORTAMIENTO INADECUADO Y OTROS EFECTOS ADVERSOS SOBRE LA CONDUCTA. EN CASO DE QUE ESTO OCURRIERA, SE DEBERÁ SUSPENDER EL TRATAMIENTO. ESTAS REACCIONES SON MÁS FRECUENTES EN NIÑOS Y EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA. LAS BENZODIAZEPINAS NO ESTÁN RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA ENFERMEDAD PSICÓTICA. DEBEN ADMINISTRARSE CON PRECAUCIÓN EXTREMA EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE CONSUMO DE DROGAS O ALCOHOL. AMNESIA: LAS BENZODIAZEPINAS PUEDEN INDUCIR UNA AMNESIA ANTERÓGRADA. ESTE HECHO OCURRE MÁS FRECUENTEMENTE TRANSCURRIDO VARIAS HORAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA. EMBARAZO. EL USO EN EL EMBARAZO ESTÁ CONTRAINDICADO. LOS DATOS RELACIONADOS CON TERATOGENICIDAD Y EFECTOS SOBRE EL DESARROLLO POSTNATAL Y LA CONDUCTA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON BENZODIACEPINAS SON INCONSISTENTES. EXISTE EVIDENCIA DE ALGUNOS ESTUDIOS INICIALES CON OTROS MIEMBROS DE LA CLASE DE BENZODIACEPINAS DE QUE LA EXPOSICIÓN EN EL ÚTERO PODRÍA ESTAR ASOCIADA CON MALFORMACIONES. LOS ESTUDIOS POSTERIORES CON MEDICAMENTOS DE LA CLASE DE LAS BENZODIACEPINAS NO HAN PROPORCIONADO EVIDENCIA CLARA DE NINGÚN TIPO DE DEFECTO. LOS NIÑOS EXPUESTOS A LAS BENZODIACEPINAS DURANTE FINALES DEL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO O
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2023 M-011168-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	28/09/2028
Código ATC:	N05BA12
Presentación Comercial:	CAJA PLEGADIZA POR 30 TABLETAS EN BLISTER PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO CONTENIENDO 10 TABLETAS POR BLISTER.
Código CUM:	000227600-01
Vida Útil:	DOS AÑOS
Condición de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Código de Barras:	7705959884291
Elaborado por: Fecha:	Maria Paola Torres 18/09/2023

closter PHARMA	**FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS**	Código: FTM-055 Versión: 05 Página: 1 de 6

INFORMACIÓN GENERAL	
Nombre comercial	**Dalveol 20 µg/mL Solución inyectable**
Nombre genérico	**Alprostadil 20 µg/mL**
Composición	Cada ampolla de 1 mL contiene 20 mcg de Alprostadil.
Forma Farmacéutica	Solución inyectable para infusión intravenosa
Posología y forma de administración	Tratamiento según prescripción médica.
Nombre del fabricante	Arbolarma S.A.S.
Nombre del titular	Closter Pharma S.A.S.
Numero registro sanitario	INVIMA 2021M-0016379-R1
Fecha de vigencia del registro	2026/09/23
Vida útil del producto (meses) y Almacenamiento.	12 meses.
Condición de venta	Venta con formula facultativa.

PRESENTACION DEL PRODUCTO	
Presentaciones comerciales vigentes:	 Ampolla de vidrio tipo 1 color ámbar por 1 mL, caja por 5 ampollas. Código **CUM: 20093133-04** Código **IUM: 1A1014721001100**
Código de barras	**Institucional Caja x 5 ampollas:** 7707184601100 **Comercial Caja x 5 ampollas:** 7707184601865
Análisis del Producto Terminado	De acuerdo a la metodología analítica aprobada por el ente regulador.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Manipulación	Las ampollas son para un único uso; Se deben abrir justo en el momento anterior a su administración y cualquier porción no utilizada debe ser descartada. La solución debe prepararse inmediatamente antes de la infusión. Los medicamentos para administración parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar cualquier cambio en la coloración o presencia de partículas.
Condiciones de Almacenamiento en envase y Empaque original	Almacénese a temperatura entre 2 – 8 °C, en su envase y empaque original.
Condiciones de Almacenamiento del producto en uso	El producto debe utilizarse inmediatamente después de su apertura. Las soluciones diluidas se deben utilizar inmediatamente después de la preparación.
Estabilidad para la reconstitución y/o dilución	24 horas
Medios compatibles para la reconstitución y/o dilución	Solución salina y Glucosa al 5%.
Volumen de dilución recomendada	50 a 250 mL.
Tiempos de administración.	Según prescripción médica.
Disposición final	La eliminación del medicamento no utilizado se realizará de acuerdo con la normativa local. Las soluciones sobrantes de la aplicación al paciente, son responsabilidad de la institución hospitalaria en la que se administre el producto. Closter Pharma S.A.S hace parte de la corporación punto azul, puede ubicar su punto de recolección más cercano para la disposición de producto no consumido.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS Y CONTRAINDICACIONES	
Indicaciones de uso	Tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de fontaine, cuando no es posible un tratamiento alternativo o este es ineficaz
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a algún componente del producto. Pacientes con problemas cardiacos no adecuadamente tratados, insuficiencia cardiaca, enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio o ataque cardiaco dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento. Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar (Ej infiltraciones pulmonares) y con alteración ventilatoria obstructiva grave. Pacientes con síntomas de enfermedad hepática aguda, (transaminasas 0 y GT elevadas) o deterioro hepático grave. Diagnosis de complicaciones hemorrágicas (ulceras recientes en el estómago o intestino , politrauma) contraindicaciones comunes para la terapia de infusión tales como insuficiencia cardiaca descompensada , edema pulmonar o cerebral , daño renal (oligo o anuria) e hiperhidratacion.
Precauciones y advertencias	Alprostadil debe ser administrado únicamente por prescripción facultativa, bajo estricto control médico especializado, en centros con un equipamiento adecuado que permita la monitorización cardiovascular del paciente. Adminístrese con precaución en: pacientes que, por motivo de edad, puedan

	tener tendencia a desarrollar una insuficiencia cardiaca o que tengan edemas periféricos o insuficiencia renal (creatinina > 1.5 mg/dL) deben permanecer ingresados bajo vigilancia médica durante y hasta un día después del tratamiento con alprostadil. Para evitar los síntomas de hiperhidratación en estos pacientes, se recomienda que el volumen de líquido infundido no exceda de 50-100 mL al día (bomba de infusión) y que se realicen controles cardiovasculares periódicos frecuentes (tensión arterial, frecuencia cardíaca) incluyendo en caso de ser necesario, balance de líquidos, presión venosa central y electrocardiograma.
Vía de administración	Intravenosa, por infusión, diluido en Glucosa al 5% o suero fisiológico.

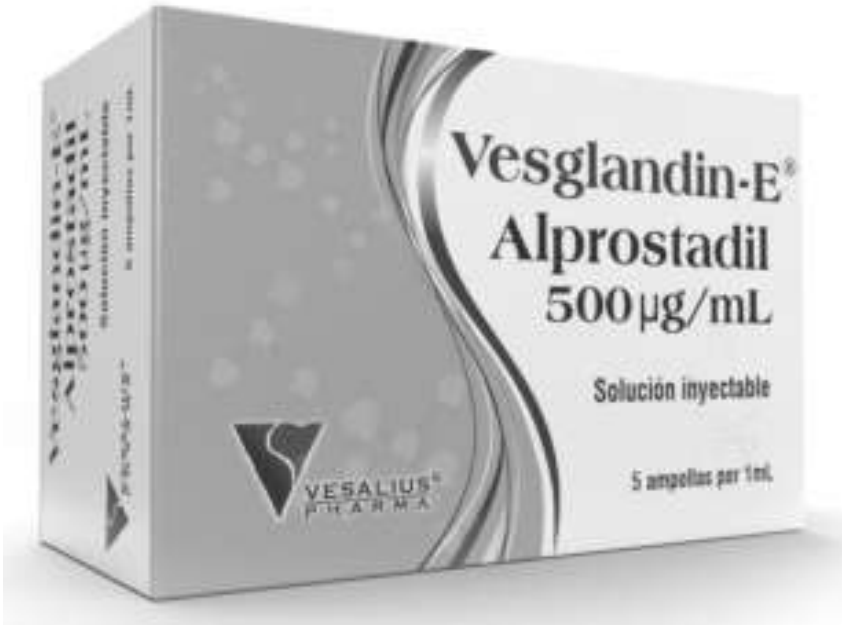
INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA	
Interacciones	El uso concomitante de alprostadil con fármacos antihipertensivos puede aumentar el riesgo de hipotensión y puede potenciar el efecto de los vasodilatadores y de los fármacos utilizados para tratar la cardiopatía isquémica. La administración concomitante de alprostadil y fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios puede incrementar el riesgo hemorrágico.
Reacciones adversas	La frecuencia con la que se observan las reacciones adversas se clasifican en: Muy frecuentes: (≥1/10) Frecuentes: (≥1/100, <1/10) Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100) Raras (≥1/10000, <1/1000) Muy raras (<1/10000) Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. - Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: cefalea Raras: estados contusionales, convulsiones. - Trastornos generales: Frecuentes: dolor después de una administración intraarterial: sensación de calor, sudoración, edema localizado, parestesias. Poco frecuentes: después de una administración intravenoso: sensación de calor, sudoración, edema localizado, parestesia. Muy raras: reacciones de anafilaxia, alteraciones de la proteína C reactiva. En un número muy reducido de pacientes, tratados durante un período superior a cuatro semanas, se ha podido observar hiperostosis reversible de huesos largos. Frecuencia no conocida: flebitis en la zona de inyección. - Trastornos gastrointestinales Poco frecuentes: diarrea, náuseas y vómitos. Trastornos Cardiacos y vasculares Poco frecuentes: rubor, disminución de la presión arterial, taquicardia, angina de pecho Raras: arritmias, insuficiencia cardiaca biventricular - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Raras: edema pulmonar - Trastornos hepatobiliares Raras: elevación de las transaminasas - Trastornos de la sangre y del sistema linfático Raras: variaciones en el recuento leucocitario (leucopenia o leucocitasis),

	trombocitopenia. - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: eritema, edema y enrojecimiento a nivel de vena infundida durante la administración. Estos efectos adversos locales, ya sean causados por el fármaco o por el procedimiento de punción, desaparecen al disminuir la dosis o al suspender la infusión. Poco frecuentes: reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad como p. ej. Exantema (rash) cutáneo, molestias en articulaciones, fiebre, sudoración y temblores.
Propiedades Farmacocinéticas	El Alprostadil es una sustancia endógena con una vida media extremadamente corta. Tras la infusión intravenosa de 60 µg de alprostadil/2h en voluntarios sanos se detectará concentraciones plasmáticas máximas de 5 µg/mL por encima de los valores basales (valor basal 2-3 µg/mL). Tras cesar la infusión, las concentraciones plasmáticas vuelven a los valores basales en un tiempo estimado de 10 segundos. Debido a la breve vida media, el estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza rápidamente tras el comienzo de la infusión. Como resultado de la biotransformación, se detectan en plasma 13,14-dihidro-alprostadil (PGE0) y 15-keto-PGE0 (13,14-dihidro-15-keto-PGE1). Tras la infusión intravenosa de 60 µg/2 horas se detectan en plasma niveles de PGE0 de 12 µg/mL por encima de los valores basales (valor basal: 1-2 µg/mL). Las vidas medias fueron de 1 minuto (fase α) y 30 minutos (fase β) para la PGE0 y de 1 minuto y 16 minutos respectivamente para la 15-keto-PGE0. El alprostadil sufre biotransformación predominantemente en los pulmones. Durante el primer paso por los pulmones el 60-90% es metabolizado. Los principales metabolitos (15-keto-PGE1, PGE0 y 15-keto-PGE0) se producen por oxidación enzimática del grupo C15-OH seguida de una reducción del doble enlace C13, 14. El 15-keto-PGE1 solamente se ha podido detectar en preparaciones in vitro de homogenizado de pulmón, mientras que PGE0 y 15-keto-PGE0 se han encontrado en el plasma. Tras la degradación por β-oxidación y ω-oxidación, los principales metabolitos se eliminan por orina (88%) y por heces (12%) en 72 horas. El 90% de la PGE1 en plasma está unida a proteínas. La α-ciclodextrina tiene una vida media de alrededor de 7 minutos. Se elimina de forma inalterada por vía renal.
Propiedades Farmacodinámicas	La prostaglandina E1 (Alprostadil) posee propiedades hemodinámicas y acción antiagregante plaquetario, lo que fundamenta su uso en el tratamiento de la enfermedad vascular periférica severa. Efecto sobre la musculatura vascular lisa: tras la administración de alprostadil por vía intraarterial a dosis de 0.1 ng/kg/min, se ha observado un aumento del flujo sanguíneo en el musculo tibial anterior de pacientes con oclusión arterial crónica. En pacientes con oclusión arterial crónica, la infusión intravenosa de alprostadil a dosis de 5-8 ng/kg/min produce un incremento en el flujo a nivel de la arteria pedía y tibial posterior. Efecto inhibidor de la agregación plaquetaria: la prostaglandina E1 inhibe la agregación plaquetaria humana causada por varios coagulantes. In vitro, la concentración inhibitoria 50 del alprostadil sobre la agregación inducida por ADP, trombina y colágeno fue de 19, 3 y 61 ng/mL, respectivamente. En pacientes con oclusión arterial periférica la infusión intraarterial de alprostadil a

	dosis de 0.1 -1 ng/kg/min inhibe la agregabilidad plaquetaria de la sangre venosa local. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva crónica, la infusión intravenosa de alprostadil a dosis de 5-10 ng/kg/min inhibe la agregación plaquetaria.

CUENTA CON PROGRAMA DE SEGUIMIENTO AL PRODUCTO (FARMACOVIGILANCIA)	**SI**	**XXX**
	NO	

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Daniela Marinez Asistente de Garantía Calidad Fecha: 2023-07-07	Diana Villamil Líder de Garantía Calidad Fecha: 2023-07-07	Astrid Morales E. Directora Técnica Fecha: 2023-07-07



MARCA	VESGLANDIN-E®
PRINCIPIO ACTIVO/ COMPOSICIÓN	Cada mL de solución inyectable contiene: Alprostadil 500 µg
FORMA FARMACÉUTICA	Solución inyectable
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2024M-0021339
CLASIFICACIÓN ATC	C01EA01
INDICACIÓN	• Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva. • Coadyuvante en la insuficiencia cardiaca crónica severa congestiva.
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	Según prescripción médica.
RECONSTITUCIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN	Se prefiere para Vesglandin-E® la perfusión intravenosa continua a través de una vena de gran calibre, empleando dispositivos de perfusión para garantizar un control preciso de la velocidad de perfusión (mL perfundidos/hora) dado que una administración demasiado rápida podría originar una intoxicación.

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Nombre **Cargo** **Fecha**	Wendy Fernández Asistente de Asuntos Regulatorios 29/02/2024	Angélica Lozano Director de Asuntos Regulatorios 01/03/2024	Angélica Lozano Director de Asuntos Regulatorios 01/03/2024

Como alternativa, Vesglandin-E® puede ser administrado también mediante perfusión intra-arterial controlada a través de la cateterización de la arterial umbilical, colocando el extremo del catéter a la altura del conducto arterioso. A pesar de que el incremento de la oxigenación sanguínea (PO_2) que se obtiene es similar, independientemente de la vía de administración empleada, el perfil de reacciones adversas que puede manifestarse es diferente, especialmente la rubefacción, cuya presentación es más frecuente cuando se recurre a la vía intra-arterial.

Método de dilución

Diluir el volumen deseado de una ampolla de Vesglandin-E® (500 microgramos de Alprostadil en 1 mL) en el volumen que corresponda de solución isotónica estéril (glucosa al 5% o cloruro sódico al 0,9%).

El grado de dilución (concentración de Alprostadil en la solución para perfusión) dependerá del dispositivo de perfusión controlada que se vaya a utilizar y de las necesidades del neonato.

En la siguiente tabla se muestra cómo preparar soluciones para perfusión con diferentes concentraciones de Alprostadil (microgramos de Alprostadil/mL de solución de perfusión):

	Microgramos de Vesglandin-E® añadidos		
Vol. de solución isotónica estéril (solución isotónica estéril de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%)	100 mcg (0,2 mL)**	250 mcg (0,5 mL)**	500 mcg (1 mL)**
250 mL	0,4	1,0	2,0
100 mL	1,0	2,5	5,0
50 mL	2,0	5,0	10,0
25 mL	4,0	10,0	20,0

**volumen extraído de la ampolla.

La velocidad de perfusión puede ser calculada mediante la siguiente fórmula:

Velocidad de perfusión (mL/h):

$$= \frac{\text{dosis (microgramos/kg/min) x peso paciente (kg) x 60 min/h}}{\text{concentración de Alprostadil en solución para perfusión (microgramos/mL)}}$$

Cuando se emplee un dispositivo con una cámara de perfusión volumétrica, primero debe añadirse el volumen que corresponda de diluyente (solución isotónica estéril de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%) y, a continuación, el medicamento sin diluir empleando una jeringuilla de vidrio. Además, el medicamento sin diluir debe añadirse de modo que no contacte directamente con las paredes de plástico de la cámara de perfusión volumétrica. La toma de estas precauciones se debe a que el

	medicamento sin diluir contiene como excipiente etanol absoluto, que no es compatible con todos los tipos de plásticos, y puede provocar la lixiviación de ciertos aditivos de los componentes plásticos. La lixiviación parece ser un fenómeno dependiente de la concentración de etanol absoluto, por lo que se puede evitar con facilidad. Para ello, Vesglandin-E® debe diluirse siempre antes de perfundirse al paciente y siempre tras haber añadido primero el volumen correspondiente de diluyente y evitando que contacte directamente con las paredes de plástico. No obstante, y debido al riesgo de lixiviación, antes de perfundir la solución para perfusión, debe inspeccionarse visualmente la cámara y su contenido. Si el aspecto de la cámara cambiase y la solución se volviese turbia significaría que se ha producido un fenómeno de lixiviación. En ese caso, se debe desechar tanto la cámara como la solución para perfusión debido a la presencia de partículas insolubles. Se recomienda el lavado de manos tras la manipulación de Vesglandin-E®, así como evitar su contacto con ojos, piel y ropa. Una vez que el medicamento ha sido diluido, la solución para perfusión debe administrarse dentro de las 24 horas siguientes a su preparación. La solución para perfusión no requiere precauciones especiales de conservación, aunque, por razones microbiológicas, se recomienda que sea administrada de inmediato excepto que la dilución del medicamento se haya realizado en condiciones de esterilidad controladas y validadas. Transcurridas más de 24 horas desde su preparación, la solución para perfusión debe ser desechada y una nueva solución fresca deberá ser preparada.
CONTRAINDICACIONES	No utilice Vesglandin-E® 500 µg: • Si es alérgico a Alprostadil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. • Recién nacidos cianóticos con circulación fetal persistente. • Neonatos con retorno venoso pulmonar anómalo total por debajo del diafragma, neonatos con poliesplenia o asplenia en quienes la atresia pulmonar se combina con un retorno venoso pulmonar anómalo que puede estar obstruido. En tales pacientes, Alprostadil puede precipitar edema pulmonar debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar. • En el síndrome de dificultad respiratoria. • En el caso de una presión arterial muy reducida. • Si el conducto arterioso permanece abierto espontáneamente. • Pacientes con arritmias cardíacas y cardiopatías coronarias mal tratadas. • Paro cardíaco o apoplejía dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento. • Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar o signos iniciales de edema pulmonar (por ejemplo, infiltrados pulmonares), trastornos ventilatorios obstructivos crónicos graves. • Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o actividad de la g-GT altas) o daño hepático grave conocido.

	• Complicaciones hemorrágicas previsibles (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo). • Lactancia.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Vesglandin-E® 500 µg debe administrarse en recién nacidos para mantener abierto el conducto arterioso, solo por especialistas, en clínicas pediátricas con la posibilidad de diagnosticar enfermedades cardiovasculares y proveer cuidados intensivos pediátricos. En recién nacidos con defectos cardiacos congénitos, se deben monitorear periódicamente los siguientes parámetros: • Gasometría arterial (pO_2, pCO_2) • pH de sangre arterial • Presión arterial • Electrocardiograma. • Frecuencia cardiaca • Frecuencia respiratoria • Estado respiratorio (monitoreo continuo al inicio) En recién nacidos con anomalías del arco aórtico, además de los parámetros anteriores, se deben monitorear los siguientes valores: • Presión arterial (medida en la aorta descendente o en la extremidad inferior) • Palpación (del pulso de la arteria femoral) • Medición de la excreción renal En los recién nacidos con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, el aumento de la oxigenación es inversamente proporcional a los niveles de oxígeno en sangre medidos inicialmente (valores basales de pO_2). Se encontró una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con niveles de pO_2 bajos (<40 mmHg). En pacientes con niveles de pO_2 altos (>40 mmHg) solo se observó una respuesta baja al tratamiento. En los recién nacidos con circulación pulmonar reducida, la eficacia de Alprostadil se mide mediante el aumento de los niveles de oxígeno en la sangre. En los recién nacidos con flujo sanguíneo sistémico reducido, la eficacia de Alprostadil se mide mediante el aumento de la presión arterial sistémica y el pH sanguíneo. Según los estudios clínicos, el éxito del tratamiento disminuye con la edad del recién nacido. La mayoría de las veces, la apnea ocurre en recién nacidos con cardiopatía cianótica con un peso al nacer menor a 2 kg durante las primeras horas de infusión. Se estima que 10 a 12% de los niños con defectos cardíacos congénitos se ven afectados. La posibilidad de intubación inmediata y ventilación a largo plazo debe tenerse presente. Esto también se aplica durante cualquier transporte del paciente. Si el paciente no tolera la reducción de la dosis antes del transporte, se debe considerar la intubación antes de que este se realice.

	Del mismo modo, existe tal riesgo con una duración de la infusión de más de 48 horas (efectos adversos a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central) y con un pH de 7,1 o menos (efectos adversos del sistema nervioso central). La administración de Alprostadil a los recién nacidos puede producir obstrucción de la salida gástrica como resultado del engrosamiento de la mucosa gástrica distal. Esto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulada administrada. En recién nacidos que reciben el medicamento durante más de 5 días, se debe monitorizar estrictamente la aparición de engrosamiento en la mucosa gástrica distal u obstrucción de la salida gástrica. La aparición de esta reacción adversa se describe en el 7% de los pacientes. Los estudios clínicos reportados en la literatura demostraron que, para el tratamiento a largo plazo, 50 a 60% de los pacientes desarrollaron engrosamiento cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de mineralización del revestimiento óseo y aumento de la fosfatasa alcalina, que fueron reversibles después de la interrupción del producto. La mayoría de los cambios se revirtieron dentro de las 6 a 12 semanas, en algunos casos los cambios parecían persistir durante 38 semanas. La incidencia y severidad de la formación ósea se han asociado con la duración del tratamiento y la dosis total; sin embargo, no se ha determinado ninguna asociación con la dosis. En estudios anatomopatológicos realizados en niños tratados con prostaglandina E1 reportados en la literatura se han evidenciado cambios histológicos a nivel del conducto arterioso y de las arterias pulmonares compatibles con un debilitamiento de estas estructuras. La especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida. Además, se observó diarrea resistente a la terapia después de largos períodos de tratamiento. En los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, se debe evitar a toda costa el uso de PGE1. En todos los casos, el síndrome de dificultad respiratoria y la cardiopatía cianótica (restricción del flujo sanguíneo pulmonar) se deben determinar mediante diagnóstico diferencial. Si no es posible una aclaración diagnóstica completa a corto plazo, el diagnóstico debe realizarse clínicamente sobre la base de la cianosis (pO_2 < 40 Torr) y mediante una imagen de rayos X para detectar la reducción del flujo sanguíneo pulmonar. Los recién nacidos con tendencia al sangrado deben ser monitoreados cuidadosamente. Durante el tratamiento debe monitorizarse la presión arterial mediante cateterismo de la arteria umbilical, auscultación o con transductor Doppler. PGE1 se debe utilizar con especial precaución, ya que la agregación plaquetaria se reduce considerablemente. En caso de una disminución significativa de la presión arterial, la velocidad de infusión debe reducirse inmediatamente. Debido al aumento de la incidencia de infecciones durante el tratamiento con Alprostadil, se recomienda el uso de antibióticos profilácticos. La mayoría de los efectos adversos son dependientes de la dosis. La apnea, el rubor de la piel, la fiebre, la hiperexcitabilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y/o

la disminución de la presión arterial indican un efecto excesivo de las prostaglandinas, así como la necesidad de reducir la dosis.

Los datos clínicos y la experiencia respaldan el uso de Alprostadil solo como terapia concomitante en emergencias para candidatos a trasplante cardíaco con insuficiencia cardíaca crónica grave, que son refractarios al tratamiento estándar (digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). La administración de PGE1 a estos pacientes mejora la hemodinámica, reduce NT-pro- BNP (marcador pronóstico de supervivencia) y aumenta la probabilidad de supervivencia del trasplante de corazón en condiciones estables.

La administración de Vesglandin-E® 500 µg en candidatos a trasplante de corazón debe realizarse en un centro médico con experiencia en el cual se cuente con la posibilidad de realizar monitorización hemodinámica invasiva por un periodo de tiempo mayor de 48 - 72 horas y la posibilidad de entrenamiento individual del paciente sobre el tratamiento ambulatorio crónico con infusión.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante de corazón:
Para garantizar un efecto hemodinámico óptimo en el circuito general bajo PGE1, se debe garantizar un balance positivo de líquidos bajo monitoreo hemodinámico invasivo. 12 horas después de la aplicación continua de la dosis óptima de mantenimiento individual, se llevará a cabo una reevaluación hemodinámica. La mejora hemodinámica suficiente por PGE1 en este momento es un mantenimiento del aumento agudo en el índice cardíaco de al menos el 20% en comparación con el valor basal antes de la aplicación de PGE1, así como, si es necesario, una reducción de la resistencia vascular pulmonar a al menos 4 unidades Wood.

Cálculo de unidades Wood:

$$\frac{\text{Presión media de la arteria pulmonar} - \text{presion de cierre capilar}}{\text{Gasto cardíaco}}$$

Si se produce tolerancia individual simultánea a Vesglandin-E® 500 µg/mL se justifica el tratamiento de infusión a largo plazo. Para dicho fin, se debe insertar un catéter venoso central permanente conectado a una bomba portátil automática. El tratamiento ambulatorio de infusión a largo plazo con Vesglandin-E® 500 µg/mL debe realizarse en un centro especializado en insuficiencia cardíaca, supervisarse semanalmente durante el primer mes y posteriormente de forma mensual.

La administración a largo plazo de Vesglandin-E® 500 µg/mL exige un alto disposición por parte del paciente, por ejemplo, para la preparación aséptica de las soluciones de infusión, conocimiento sobre la autoadministración de la infusión y manipulación cuidadosa del catéter. Es necesario que el médico proporcione al paciente instrucciones y prácticas adecuadas. En especial deberá practicarse la preparación de la solución de infusión asépticamente.

	Además, se debe informar al paciente que es necesario administrar la infusión de Vesglandin-E® 500 µg/mL de manera constante y continua, ya que incluso interrupciones cortas de la infusión continua conducirán a la rápida aparición de síntomas. Los pacientes deben ser conscientes de que Vesglandin-E® 500 µg/mL generalmente se debe administrar durante períodos prolongados, sin interrupciones. El cumplimiento farmacológico y la buena disposición por parte de los pacientes para ejercer un nivel mínimo de autorresponsabilidad con el tratamiento deben considerarse un requisito para la administración de Vesglandin-E® 500 µg/mL. Alprostadil debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que los estudios clínicos no proporcionan datos suficientes acerca de recomendaciones claras sobre la dosis en estos pacientes. Aunque se han observado efectos positivos de PGE1 con respecto a la mejoría de la función renal, la reducción excesiva de la poscarga puede producir disminución de la diuresis.
INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN	Vesglandin-E® 500 µg/mL puede aumentar la acción de los siguientes medicamentos: • Medicamentos antihipertensivos. • Medicamentos para la prevención de aparición de coágulos sanguíneos arteriales o para la disolución de coágulos sanguíneos. • Medicamentos vasodilatadores (el uso concomitante con Vesglandin-E® 500 µg/mL debe realizarse solo bajo monitorización cardiovascular intensiva). El efecto vasodilatador de Vesglandin-E® 500 µg/mL puede ser atenuado por agentes vasoconstrictores (metaraminol, adrenalina, fenilefrina). No se han reportado interacciones entre Vesglandin-E® 500 µg/mL y la terapia estándar para el tratamiento de defectos cardíacos congénitos en recién nacidos. La terapia estándar incluye antibióticos como penicilina o gentamicina, vasopresores como dopamina o isoproterenol, glucósidos cardíacos y diuréticos como furosemida.
FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	N/A
REACCIONES ADVERSAS	Al igual que todos los medicamentos, Vesglandin-E® 500 µg/mL puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Se han observado los siguientes efectos adversos en niños con defectos cardíacos graves congénitos: **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) (≥ 1/10):** Aumento de la fosfatasa alcalina en el tratamiento a largo plazo (enzima que se encuentra en el sistema esquelético, el hígado y los conductos biliares), fiebre, paro respiratorio (dosis-dependiente), trastornos de mineralización de los huesos (huesos cráneo y huesos faciales) en el tratamiento a largo plazo.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) (≥ 1/100 a < 1/10): Coagulación intravascular diseminada, convulsiones, espasmos musculares, dolor de presión arterial baja, actividad cardíaca lenta o acelerada, paro cardíaco, diarrea, hinchazón de la piel, infección de la sangre (sepsis), enrojecimiento de la piel con sensación de calor, niveles bajos de potasio en la sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) (≥ 1/1.000 a < 1/100): Anemia, disminución de las plaquetas, sangrado, aumento de la proteína C reactiva, aumento del dióxido de carbono en la sangre, aumento o disminución de los niveles de potasio en la sangre, disminución de los niveles de calcio en la sangre, disminución de los niveles de azúcar en la sangre, niveles elevados de azúcar en la sangre con aumento de los cuerpos cetónicos (cuando se administra a recién nacido de mujeres diabéticas), hiperextensión del cuello, hiperexcitabilidad, nerviosismo, letargo, mareo, hormigueo en manos y pies, choque, insuficiencia cardiaca congestiva, edema pulmonar, dolor en el pecho, palpitaciones, fragilidad de los vasos, respiración lenta o acelerada, respiración sibilante, dificultad para respirar, incluida la depresión respiratoria, enfermedad inflamatoria del esófago provocada por reflujo de ácido gástrico, acidez estomacal, peritonitis, enterocolitis necrosante, Obstrucción de la salida del estómago, Engrosamiento de las paredes del estómago, aumento de la bilirrubina y las transaminasas, molestias articulares, insuficiencia renal, producción de orina muy reducida o falta de ella, excreción de sangre en la orina, Infecciones, hipotermia, erupción cutánea, edema, dolor y calor localizado en el sitio de la administración, dolor, enrojecimiento e inflamación de los vasos sanguíneos.

Estos efectos adversos son en gran medida reversibles y pueden reducirse mediante la reducción de la dosis.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas) (≥ 1/10.000 a < 1/1.000): Cambios en el número de glóbulos blancos, aumento de plaquetas, estados de confusión, reacciones alérgicas, coágulos sanguíneos en la punta del catéter y sangrado local.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 personas) (< 1/10.000): Las reacciones alérgicas (hipersensibilidad) pueden ir acompañadas de una caída de la presión arterial, mareos y náuseas.

Desconocidas (la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles): Daño al conducto arterioso, arteria pulmonar o aorta (debilitamiento de la pared con acumulación de líquido, agrietamiento y flacidez de los vasos sanguíneos) durante el tratamiento a largo plazo.

Se ha observado debilitamiento de las paredes del conducto arterioso y de las arterias pulmonares, así como crecimiento anormal de los huesos y en ciertos casos crecimiento anormal de células gástricas que puede dificultar el vaciamiento del estómago. Puede aparecer una interrupción de la respiración (apnea), que puede

	ser más frecuente en los bebés que pesan menos de 2 Kg al nacer y sobre todo al principio del tratamiento. **Uso prolongado** Puede ocurrir proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis) durante el tratamiento a largo plazo en los casos donde existen trastornos de mineralización ósea; este efecto fue reversible después de la suspensión del tratamiento. Se observaron daños en el conducto. Las arterias pulmonares o la aorta (debilitamiento de la pared arterial, edema, fisuras o incluso aneurismas). **Se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica grave:** **Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) (≥ 1/10):** rubefacción, inquietud, malestar general, dolor (articulaciones, músculos, cefalea), vómito, fiebre. **Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) (≥ 1/100 a < 1/10):** eritema, hipotensión, dolor de estómago, taquicardia, diarrea, escalofríos, infecciones del catéter venoso central, aumento de la creatinina sérica. Se observaron los siguientes eventos adversos en pacientes con arteriopatía periférica oclusiva después de la administración IV de dosis bajas de PGE1: sofocos, sudoración, síntomas gastrointestinales (náuseas, anorexia), reacciones cutáneas, síntomas alérgicos, prúrito, parestesis, dolor en las articulaciones, vértigo y fatiga, desorientación, taquiarritmia, palpitaciones, dolor en el pecho. En casos muy raros se observaron edema pulmonar agudo o insuficiencia cardíaca. Después del tratamiento a largo plazo (≥2 a 4 semanas), se observaron casos raros de hiperostosis de huesos largos que usualmente fueron reversibles. También se observaron desviaciones de los parámetros de laboratorio (elevación de la proteína C-reactiva (PCR), elevación de la actividad de transaminasas, elevación del recuento de plaquetas y recuento anormal de leucocitos), los cuales regresaron a niveles normales después de suspender el tratamiento de infusión.
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS	N/A
SOBREDOSIS	La sobredosis puede cursar con apnea, bradicardia, pirexia, hipotensión y rubefacción. Si se presenta apnea o bradicardia, se debe interrumpir la perfusión e instaurar el tratamiento médico apropiado. Si se reinicia el tratamiento deberá realizarse con suma precaución. Si se presenta pirexia o hipotensión, se debe reducir la velocidad de perfusión hasta la desaparición de estos síntomas. La rubefacción es debida normalmente a una colocación incorrecta del catéter intra-arterial, soliendo remitir tras la adecuada recolocación del extremo del mismo.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	**Mecanismo de acción** Cuando se administra en dosis de 1 a 10 microgramos /kg de peso a mamíferos por vía intravenosa, el Alprostadil disminuye la resistencia vascular periférica (reduciendo, de este modo, la presión sanguínea) y aumenta, de forma refleja, el gasto y la frecuencia cardiacas. La musculatura lisa del conducto arterioso es especialmente sensible a la acción del Alprostadil.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	**Absorción** ***Absorción y Distribución*** A pesar de que el Alprostadil se encuentra presente de forma natural en los tejidos de los mamíferos, en forma de PGE1, sus concentraciones son, normalmente, demasiado bajas como para poder ser determinadas con precisión. Cuando se administra Alprostadil, tanto a animales como a seres humanos, por vía intravenosa o intraarterial, éste se distribuye rápidamente por todo el organismo excepto por el sistema nervioso central, en donde las concentraciones alcanzadas de Alprostadil son mucho menores que en el resto del organismo. A pesar de que la tasa de unión del Alprostadil a proteínas plasmáticas es muy elevada, del orden del 95%, la afinidad de la unión es relativamente baja, lo que permite que su distribución sea tan extensa, es decir, que tenga lugar la captación del fármaco por parte de los tejidos. **Metabolismo o Biotransformación** El Alprostadil se metaboliza ampliamente y de forma rápida en todo el organismo. Si se administra una dosis única de Alprostadil por vía intravenosa o intra-arterial, y la función pulmonar es normal, entre un 70 y 80% de la dosis administrada es captada y metabolizada en su primer paso por los pulmones (mediante beta- y omega-oxidación), de ahí que se recomiende la perfusión continua para lograr el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso. Cuando se administra a seres humanos, por vía intravenosa, una dosis única de Alprostadil entre 0,2 y 0,5 microgramos, la semivida plasmática estimada del Alprostadil y de su principal metabolito circulante, la 13, 14-dihidro-15-oxo-prostaglandina E1, oscila entre 5 y 10 minutos. Otro metabolito del fármaco que alcanza, tanto en perros como ratas, concentraciones plasmáticas destacables, es la 15-oxo-prostaglandina E1. Sin embargo, la actividad farmacológica de ambos metabolitos es muy inferior a la del principio activo. **Eliminación** Los metabolitos del Alprostadil se excretan principalmente a través de la orina. No hay evidencias de que ni el principio activo ni sus metabolitos sean retenidos a nivel

	tisular. De hecho, la excreción de los metabolitos del Alprostadil es prácticamente total a las 24 horas de la administración de la solución de perfusión. No se ha detectado Alprostadil inalterado en orina.
INCOMPATIBILIDADES	Debe evitarse el empleo de sistemas de perfusión de plástico blando (ej: kits de PVC). Se recomienda el empleo de sistemas de perfusión de plástico duro o de vidrio. El medicamento sin diluir no debe entrar en contacto directo con las paredes de plástico del kit de perfusión. El medicamento sin diluir debe extraerse de la ampolla empleando jeringuillas de vidrio. No diluir en soluciones de perfusión diferentes a las mencionadas en la sección *Reconstitución / Forma de Administración* (solución isotónica estéril de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%)
ALMACENAMIENTO	Almacenar en condiciones de refrigeración (2 - 8 ºC), en su empaque y envase original. Una vez diluido en los medios indicados en la sección *Reconstitución / Forma de Administración* desechar después de 24 horas.
MATERIAL DE ENVASE	Ampolla de vidrio transparente tipo I USP por 1 mL
MATERIAL DE EMPAQUE	Caja plegadiza de cartón
PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja plegadiza por 5 ampollas de vidrio transparente tipo I USP de 1 mL, cada una conteniendo Alprostadil 500 µg/mL
VIDA ÚTIL	36 meses
PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES	El material debe ser incinerado en una incineradora química de acuerdo con los requerimientos regionales/nacionales. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.
TITULAR/IMPORTADOR	**VESALIUS PHARMA S.A.S** Bogotá D.C, COLOMBIA
FABRICANTE	**SWISS PARENTERALS LIMITED** Gujarat, INDIA

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Razón de cambio	Fecha
01	Creación de documento. Se toman los apartados de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias y vida útil de la información aprobada en el registro INVIMA 2024M-0021339. Los datos referentes a las reacciones adversas e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción se extraen del Acta 1 de 2023 conjunta de SEM – SEMNNIMB. Demás información relacionada se ajusta de acuerdo con FT de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios https://www.aemps.gob.es/	29/02/2024

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Nombre **Cargo** **Fecha**	Wendy Fernández Asistente de Asuntos Regulatorios 29/02/2024	Angélica Lozano Director de Asuntos Regulatorios 01/03/2024	Angélica Lozano Director de Asuntos Regulatorios 01/03/2024

1. Descripción general del producto

1.1 SKU:
120179

1.2 Descripción:
ACTILYSE 50MG

1.3 Composición:
Alteplase 50 mg/50mL

1.4 Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado para inyección

1.5 Indicaciones:

Tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio:

ACTILYSE® ha demostrado reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Tratamiento trombolítico en la embolia pulmonar masiva aguda con inestabilidad hemodinámica

Tratamiento trombolítico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

1.6 Vía de administración:
La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa y utilizarse de inmediato

1.7 Código CUM:
33103-2

1.8 IUM:
1A1011541000100

1.9 Código ATC:
B01AD02

1.10 Tiempo de Vida Útil:
36 meses

1.11 Condiciones de almacenamiento:
Consérvese a una temperatura menor a 30ºC y presérvese de la luz.
Estabilidad química y física durante el uso
Cada solución reconstituida puede conservarse bajo refrigeración entre 2-8ºC hasta 24 horas y solo durante 8 horas a temperaturas no superiores a 30ºC.

Estabilidad microbiológica durante el uso
Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente tras reconstituirse. De no usarse de inmediato, el tiempo y las condiciones de conservación durante el uso antes de ser administrado son responsabilidad del usuario.

1.12 Registro sanitario No:
INVIMA 2020M-010394-R3

1.13 Presentaciones comerciales:
Caja con 2 viales de liofilizado + 2 viales de agua para inyección + canula de transferencia.

1.14 Nombre del fabricante:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH y Co. KG. Alemania

1.15 EAN 13:
7703381000012

1.16 EAN 14:
N/A

1.17 Datos físicos del producto

Dimensión de plegadiza	Peso plegadiza	Peso corrugado	Unidades de embalaje
Alto: 8,0cm Largo: 18,0cm Ancho: 8,0cm	300g	N/A	12

2. HISTORIA

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	Ver vigencia en carátula	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez

FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO	
1. NOMBRE DEL PRODUCTO	Aci-biogel ® suspensión
2. ACTIVO Y CONCETRACIÓN	Hidróxido de magnesio 4 g/100 mL Hidroxido de alumínio 4 g/100 mL Simeticona 0,4g/100 mL
3. FORMA FARMACÉUTICA	Suspensión oral
4. PRESENTACIONES COMERCIALES	**Comerciales** - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 120 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 180 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 240 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 300 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 340 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 350 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 360 mL de suspensión sabor chicle, vainilla, canela y menta. **Muestra médica** - Frasco de pead blanco con tapa de seguridad, por 360 mL de suspensión.
5. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2010 M-003275-R3
6. VIDA UTIL	24 meses
7. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	**Vigente**
8. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.
9. FABRICANTE	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.
10. COMERCIALIZADOR	EUROFARMA COLOMBIA S.A.S.
11. INDICACIÓN	Antiácido, antiflatulento
12. CÓDIGO CUM O IUM	

37223-01 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 120 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-02 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 120 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-03 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 120 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-05 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 120 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA SOLUBLE. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-06 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 360 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-07 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 360 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-08 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 360 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-10 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 360 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA SOLUBLE. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-11 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 180 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA . - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-12 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 180 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-13 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 180 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-14 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 180 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-16 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 240 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-17 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 240 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-18 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 240 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-19 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 240 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-21 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 300 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-22 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 300 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-23 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 300 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-24 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 300 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-26 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 340 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-27 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 340 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-28 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 340 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-29 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 340 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-31 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 350 ML DE SUSPENSION SABOR MENTA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-32 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 350 ML DE SUSPENSION SABOR CHICLE - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-33 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 350 ML DE SUSPENSION SABOR VAINILLA - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-34 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD, POR 350 ML DE SUSPENSION SABOR CANELA. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov
37223-36 -- ACI-BIOGEL® SUSPENSION - MUESTRA MEDICA: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA DE SEGURIDAD POR 360ML. - Presentacion Activa - INVIMA 2010 M-003275 R3 - En tramite renov

13. CÓDIGO ATC	A02AF02
14. GRUPO FARMACOLÓGICO	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por acidos
15. CONDICIÓN DE VENTA	Sin formula facultativa
16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior 30°C en su envase y empaque original.
Fecha de emisión: 02/02/2023	

Gladys Galvis
Directora Técnica

CALIDAD - FICHA TÉCNICA

Nombre Comercial:	APIXABAN 2,5MG TABLETA RECUBIERTA
Concentraciòn:	2,5MG
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A
Fabricante:	GENFAR DESARROLLO Y MANUFACTURA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl]-4,5-dihydropyrazolo[5,4-c]pyridine-3-carboxamide
Formula Molecular:	C25H25N5O4
Peso Molecular:	459.497
No de CAS:	503612-47-3
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	INDICACIONES TERAPÉUTICAS •Prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla •Prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrentes •Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV)
Contraindicaciones y Advertencias	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Uso en anestesia o punción intradural o epidural. Pacientes con síndrome Antifosfolipidico. No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán/ apixabán/ dabigatran etexilato en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteina I), el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Advertencias relativas a excipientes Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA Embarazo No existen datos sobre la utilización de Apixabán en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos sobre la toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Apixabán durante el embarazo. Lactancia Se desconoce si Apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos disponibles en los ensayos con animales han mostrado que Apixabán se excreta en la leche. No se puede excluir un riesgo en lactantes. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/ suspender el tratamiento con Apixabán tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad En los ensayos con animales a los que se les administró Apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA Apixaban no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
Presentación Comercial :	Caja por 60 tabletas, en dos blísteres de PVC/PVDC transparente/Aluminio por 30 tabletas c/u
Condiciones de Almacenamiento:	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30ºC, EN SU EMPAQUE Y ENVASE ORIGINAL
Registro Sanitario:	INVIMA 2025M-0021802
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Código ATC:	B01AF02
CUM :	20199077-01
Vida Util:	24 MESES
Condición de Venta:	CON FÓRMULA FACULTATIVA
Código de Barras Comercial:	7702605885848
Código de Barras Institucional:	7702605885879
Elaborado por:	Ruby Gonzalez
Fecha:	26/03/2025

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD
FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

HIDROXIDO DE ALUMINIO SUSPENSIÓN	
Código de Producto:	0073600 FCO X 360 mL
	0711041 FCO X 360mL USO INSTITUCIONAL
Datos Farmacéuticos	
Registro Sanitario	**Titular Registro Sanitario**
INVIMA 2021M-007508-R2	TECNOFAR T.Q S.A, KM 24 VÍA CALI SANTANDER Q EN LA "Y" VILLA RICA, LOTE 8B ZF PARQUE SUR, VILLA RICA - CAUCA
Compuesto Activo	**Fabricante**
GEL DE HIDRÓXIDO DE ALUMINIO EQUIVALENTE A HIDRÓXIDO DE ALUMINIO.	TECNOFAR T.Q S.A, KM 24 VÍA CALI SANTANDER Q EN LA "Y" VILLA RICA, LOTE 8B ZF PARQUE SUR, VILLA RICA - CAUCA
Forma Farmacéutica	**Modalidad del Registro Sanitario**
SUSPENSIÓN ORAL	FABRICAR Y VENDER

Especificaciones de Calidad según Método GOT-448	
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**
DESCRIPCIÓN	LÍQUIDO FLUIDO LECHOSO, BLANCO, LIGERAMENTE VISCOSO, LIBRE DE PARTÍCULAS EXTRAÑAS.
OLOR Y SABOR	A MENTA
VOLUMEN DE ENTREGA	MÍNIMO 360 mL
pH (USP VIGENTE)	5.5 . - 8.0 .
VISCOSIDAD	150.0cps – 600.0cps
VOLUMEN DE SEDIMENTACIÓN En 24 horas	0.7. – 1.0.
TIEMPO DE REDISPERSABILIDAD	MÁXIMO 1 MINUTO
IDENTIFICACIÓN (USP VIGENTE)	A. SE PRODUCE GAS EN EL TUBO Y SE FORMA UN PRECIPITADO EN EL TUBO DE ENSAYO.
IDENTIFICACIÓN (USP VIGENTE)	B. SE PRODUCE UN PRECIPITADO BLANCO GELATINOSO
GRAVEDAD ESPECIFICA	1.06. – 1.08.
LÍMITE CLORUROS (USP VIGENTE)	10%
CAPACIDAD NEUTRALIZANTE DE ÁCIDO (USP VIGENTE)	MÍNIMO 15.3 mEq/10mL
ENSAYO Hidróxido de Aluminio (USP VIGENTE)	5.4g/100mL – 6.6g/100mL
ENSAYO Hidróxido de Aluminio (USP VIGENTE)	90.0% - 110.0%
Control microbiológico total:	
RECUENTO TOTAL DE MICROORGANISMOS AEROBIOS (USP VIGENTE)	MENOR A 100 UFC/mL
RECUENTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS	MENOR A 10 UFC/mL
MICROORGANISMOS ESPECIFICOS (AUSENCIA DE Escherichia coli) (USP VIGENTE)	AUSENTES/mL

DEPARTAMENTO DE CONTROL CALIDAD

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

Información General	
Material de Envase y Empaque	**Presentación Comercial**
Empaque Primario: FRASCO PEAD BLANCO	FRASCO X 360 mL.
Empaque Secundario: N/A	
Instrucciones de Uso	**Vía de administración**
UNA O DOS CUCHARADITAS CADA 2 A 4 HORAS. AGÍTESE ANTES DE USAR	ORAL

Datos Clínicos	
Indicaciones	**Contraindicaciones y Advertencias**
ANTIACIDO GÁSTRICO	ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. NO DEBE ADMINISTRARSE CONCOMITANTEMENTE CON TETRACICLINAS.
Condiciones de Almacenamiento	
ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. EVÍTESE EL CONGELAMIENTO Y MANTÉNGASE EN POSICIÓN VERTICAL. EVITE CONTAMINAR EL CONTENIDO Y LA PUNTA DEL GOTERO. EL PRODUCTO DEBE SER UTILIZADO HASTA 28 DÍAS DESPUÉS DE ABIERTO.	

Ficha Técnica de Zintergia®

Cápsulas
Antiparkinsoniano
(Amantadina clorhidrato)

COMPOSICION:

Cada CAPSULA de ZINTERGIA® contiene 100 mg de amantadina (como clorhidrato).

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS:

ZINTERGIA® restablece el equilibrio entre dopamina y glutamato, mediante el anta-gonismo de los receptores del neurotransmisor

N-metil-d-aspartato, con lo cual mejora los síntomas de rigidez, temblor y bradicinesia, sin complicaciones motoras.

INDICACIONES:

Coadyuvante en el manejo de la enfermedad de Parkinson.

USOS CLINICOS:

Control de síntomas en enfermedad de Parkinson de diversa etiología. Para prevención y/o tratamiento de las disquinesias. Temblor esencial. Síntomas residuales tras intervenciones estereotáxicas.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hi-per-sensibilidad al medicamento, lactancia. Pacientes- con antecedentes de epilepsia o úlcera gastro-duodenal. Adminístrese con precaución en pacientes con arte-rio-esclerosis cerebral. El tratamiento no debe ser inte-rrum-pido bruscamente.

POSOLOGIA Y DOSIFICACION:

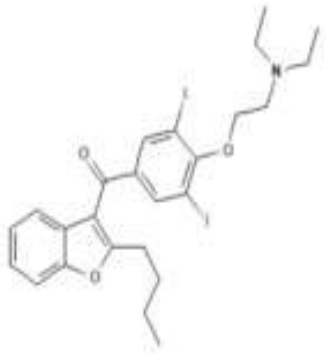
Se recomienda aumentar progresivamente la posología comenzando con una dosis de 100 mg al día, hasta llegar a 400 mg al día según las necesidades del paciente. No deben superarse las dosis máximas de 600 mg diarios.

Presentacion:

ZINTERGIA®, Caja por 20 y 300 cápsulas en blíster (Reg. San. INVIMA 2017M-0001900-R2).

CIRTRENT
Amiodarona
Solución

ESTRUCTURA



NOMBRE QUÍMICO DEL PRINCIPIO ACTIVO

(2-butil-1-benzofuran-3-il)-[4-[2-(dietilamino) etoxi]-3,5-diyodofenil]metanona.

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA (ATC)

C01BD01 Amiodarona

FORMULA

Cada ampolleta contiene:

Clorhidrato de Amiodarona:	150 mg
Vehículo c.b.p.	3 mL

INDICACIONES

CIRTRENT es un antiarrítmico clase III utilizado en el control de las arritmias supraventriculares, ventriculares y en aquellas asociadas al síndrome W-P-W (Wolf-Parkinson-White) y en la insuficiencia cardiaca. La amiodarona también está indicada para

el tratamiento de inicio o para la profilaxis de fibrilaciones ventriculares recurrentes y en la taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable refractaria a otra terapia.

CIRTRENT puede ser usado en pacientes con taquicardia ventricular/fibrilación ventricular en quienes está indicada la vía oral, pero el paciente es incapaz de tolerar esta vía.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas

La amiodarona generalmente es considerada un medicamento antiarrítmico clase III pero posee características electrofisiológicas de las cuatro clases de Vaughan Williams. Al igual que los medicamentos de la clase I, la amiodarona bloquea los canales de sodio en las frecuencias rápidas haciéndolas más lentas, y al igual que los medicamentos clase II, ejerce una acción antisimpática no competitiva. Uno de los principales efectos, con la administración prolongada, es el alargamiento del potencial de acción cardiaco, el efecto de la clase III. El efecto cronotrópico negativo de la amiodarona en los tejidos nodales es similar al del efecto de los medicamento de la clase IV. Además del bloqueo de los canales de sodio, la amiodarona bloquea los canales de potasio del miocardio, los cuales contribuyen a que se vuelva más lenta la conducción y prolongación del estado refractario. La acción antisimpática y el bloqueo de los canales de calcio y potasio son responsables de los efectos dromotrópicos negativos en el nodo sinodal y de la conducción más lenta y la prolongación de la refractoriedad en el nodo aurículo-ventricular (AV). Su acción vasodilatadora puede disminuir la carga de trabajo cardiaca y en consecuencia el consumo de oxígeno por el miocardio.

Se ha reportado que la amiodarona por vía intravenosa produce un efecto inotrópico negativo y vasodilatador en animales y en humanos. En los estudios clínicos de pacientes con fibrilación ventricular refractaria o taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable, en el tratamiento de urgencia, la hipotensión relacionada con el medicamento se presentó en un 16 % de los pacientes tratados con amiodarona por vía intravenosa. No se apreciaron correlaciones entre la fracción de eyección basal y la presencia de hipotensión clínicamente significativa durante las infusiones de amiodarona IV.

La amiodarona por vía intravenosa prolonga la conducción intranodal y la refractoriedad del nodo aurículo-ventricular, pero tiene poco o ningún efecto sobre la longitud del ciclo sinusal, la refractoriedad de la aurícula derecha y el ventrículo derecho, la repolarización, la conducción intraventricular y la conducción infranodal.

Con la administración de dosis altas (>10 mg/kg) de amiodarona intravenosa se ha descrito la prolongación de la refractoriedad del ventrículo derecho y una modesta prolongación de las ondas QRS.

Propiedades farmacocinéticas

La amiodarona muestra una disposición característica compleja después de la administración por vía intravenosa. Las concentraciones séricas pico después de la administración única de 5 mg/kg en infusiones intravenosas de 15 minutos en pacientes sanos varían de 5 a 41 mg/L. Las concentraciones pico después de infusiones de 10 minutos con 150 mg de amiodarona por vía intravenosa en pacientes con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable varían entre 7 y 26 mg/L. Debido a la rápida distribución, las concentraciones séricas declinan a un 10 % de los valores pico en los siguientes 30 a 45 minutos después del término de la infusión.

La N-desetilamiodarona (DEA) es el principal metabolito activo de la amiodarona en humanos. Las concentraciones séricas de DEA por arriba de 0.05 mg/L no son usualmente observadas sino hasta después varios días de infusión continua pero con la terapia prolongada alcanzan aproximadamente la misma concentración que la amiodarona. Las enzimas responsables de la N-desmetilación se considera que son la citocromo P-450 3A (CYP3A) principalmente la subfamilia CYP3A. Esta isoenzima está presente tanto en el hígado como en los intestinos.

La amiodarona es eliminada principalmente mediante metabolismo hepático y excreción biliar y se presenta algo de excreción imperceptible de amiodarona y DEA en la orina. No son dializables la amiodarona ni la DEA. La amiodarona y la DEA atraviesan la placenta y aparecen en la leche materna.

No se dispone de datos acerca de la actividad de la DEA en los humanos, sin embargo, en los animales tiene efectos electrofisiológicos y antiarrítmicos significativos generalmente similares a los de la amiodarona.

En los estudios clínicos de 2-7 días, la eliminación de la amiodarona después de la administración intravenosa en los pacientes con taquicardia ventricular y fibrilación ventricular varió entre 220 y 440 mL/h/kg. La edad, el sexo, la enfermedad renal y la enfermedad hepática (cirrosis) no tienen efectos marcados sobre la disposición de la amiodarona o la DEA. Las alteraciones renales no influyen sobre la farmacocinética de la amiodarona. Después de una dosis única de amiodarona IV en pacientes cirróticos, las concentraciones promedio de la Cmax son significativamente mayores para la DEA pero los valores principales de la amiodarona permanecen sin cambios. Los sujetos normales por arriba de los 65 años de edad muestran una eliminación más lenta (cerca de 100 mL/h/kg) que los sujetos más jóvenes (cerca de 150 mL/h/kg) y un aumento en el T1/2 en cerca de 20-47 días.

No se ha establecido una relación entre la concentración de medicamento y la respuesta terapéutica con el uso intravenoso a corto plazo.

CONTRAINDICACIONES

La amiodarona intravenosa está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula, en pacientes con choque cardiogénico, bradicardia sinusal marcada y en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular de segundo o de tercer grado que no tengan marcapasos, colapso circulatorio, hipotensión grave, pacientes bajo tratamiento con medicamentos que induzcan a torsade de pointes, embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

CIRTRENT deberá ser administrado solamente por médicos con experiencia en el tratamiento de arritmias que pongan en riesgo la vida, que estén plenamente familiarizados con los riesgos y beneficios de la terapia con amiodarona IV y en instalaciones adecuadas para monitorizar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, daño de la función hepática, enfermedad pulmonar obstructiva, daño en la función tiroidea incluyendo bocio o nódulos y pacientes que presentan hipocalcemia.

Se han observado casos graves de bradicardia y bloqueo cardiaco potencialmente amenazantes para la vida cuando amiodarona se usa en combinación con sofosbuvir en combinación con otros antivirales de acción directa (AAD) contra el virus de la hepatitis C (VHC), como daclatasvir, simeprevir o ledipasvir. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de estos agentes con amiodarona; si no es posible evitar la administración conjunta, entonces deberá monitorizarse estrechamente al paciente.

Al igual que otros antiarrítmicos, la amiodarona puede causar empeoramiento de las arritmias existentes o precipitar una nueva arritmia. Los pacientes deberán ser monitorizados buscando prolongación de QTc durante la infusión de amiodarona intravenosa.

Se deberá llevar a cabo una cuidadosa valoración de los riesgos potenciales y los beneficios de la administración de amiodarona IV en pacientes con alteraciones de la función tiroidea debido a la posibilidad de inicio de arritmia, la cual puede llegar a causar la muerte en esos pacientes.

La administración de amiodarona puede ocasionar una elevación de las enzimas hepáticas como la alanin aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma-glutamil transferasa en pacientes con taquicardia ventricular/fibrilación ventricular. Las anormalidades basales en las enzimas hepáticas no son una contraindicación para el tratamiento, pero si bajo el

tratamiento se alteran las funciones hepáticas (tres veces encima de lo normal) se deberá reducir o (cinco veces encima de lo normal) suspender la dosis.

Se recomienda monitorear estrechamente el perioperatorio de los pacientes sometidos a anestesia general que están en terapia con amiodarona debido a que ellos pueden ser más sensibles a las depresiones miocárdicas y a los defectos de conducción motivados por los anestésicos halogenados inhalados.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa. En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro general del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe realizar una radiografía de tórax. Se debe reevaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona (los signos clínicos suelen resolverse en 3 o 4 semanas, seguido de una lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses., debiéndose considerar una terapia con corticosteroides.

Aunque es muy raro, se han notificado casos de complicaciones respiratorias graves, a veces mortales, frecuente posterior a cirugía (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto); por lo que puede tener interacción con altas concentraciones de oxígeno.

En caso de que aparezca durante el tratamiento, síntomas de visión borrosa o disminución de la visión, se deberá realizar examen oftalmológico completo y suspender el tratamiento con amiodarona, ya que pudieran provocar neuropatía óptica y/o neuritis óptica.

Pueden aparecer síntomas o signos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes bajo tratamiento con amiodarona, se deberá interrumpir el tratamiento ya que puede amenazar la vida o ser mortal.

Embarazo y lactancia

El uso de amiodarona está contraindicado durante el embarazo y la lactancia debido a que atraviesa la barrera placentaria y se excreta por la leche materna.

Datos preclínicos de seguridad

No se han conducido estudios de carcinogénesis con amiodarona vía intravenosa. Sin embargo, la amiodarona por vía oral causó un aumento estadísticamente significativo relacionado con la dosis en la incidencia de tumores tiroideos (adenoma folicular y/o carcinoma) en ratas. La incidencia de los tumores en las ratas fue mayor que la incidencia en los controles aun cuando se probó el nivel más bajo del medicamento, es decir, 5 mg/kg/día.

Las pruebas de mutagénesis realizadas con amiodarona (Ames, micronúcleo y pruebas de inducción lisogénica) fueron negativas.

No se realizaron estudios con amiodarona intravenosa. No obstante, en un estudio en el cual la amiodarona fue administrada por vía oral a ratas macho y ratas hembra, iniciando 9 semanas antes del apareamiento, la fertilidad se redujo a un nivel de dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1.4 veces la dosis máxima recomendada en humanos para el mantenimiento).

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene alcohol bencílico 60.600 mg en 3 mL. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

EFECTOS ADVERSOS

La presentación de reacciones adversas con amiodarona es frecuente, particularmente toxicidad cardiaca, pulmonar y hepática. En ocasiones estas manifestaciones están relacionadas con la dosis y revierten tras una reducción de la dosis.

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

Las siguientes reacciones adversas están clasificadas según el sistema orgánico y su frecuencia, tomando como referencia la siguiente conversión: muy frecuentes (≥ 10 %), frecuentes (≥ 1 % y 10 %); poco frecuentes (≥ 0.1 % y 1 %); raras (≥ 0.01 % y 0.1 %), muy raras (0.01 %); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida

- Neutropenia.
- Agranulocitosis.

Trastornos cardiacos

Frecuentes

- Bradicardia, generalmente moderada.

Muy raras

- Bradicardia acusada, paro sinusal requiriéndose la interrupción de amiodarona, especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y / o pacientes de edad avanzada.
- Se han detectado episodios de inicio o empeoramiento de las arritmias, seguidas en algunos casos de paro cardíaco.

Frecuencia no conocida

- Torsade de pointes.

Trastornos endocrinos

Muy raras

- Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Frecuencia no conocida

- Hipertiroidismo.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida

- Neuropatía/neuritis óptica que puede progresar a ceguera.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras

- Náuseas.

Frecuencia no conocida

- Pancreatitis (aguda).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

- Reacciones en el lugar de la inyección tales como: dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infección, cambios de la pigmentación.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras

- Elevación aislada y a menudo moderada de las transaminasas en suero (de 1.5 a 3 veces los valores de referencia) al inicio de la terapia. Éstas pueden volver a la normalidad con una reducción de la dosis e incluso espontáneamente.
- trastornos hepáticos agudos con elevación de transaminasas séricas y/o ictericia, incluyendo insuficiencia hepática, algunas veces con desenlace mortal.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras

- Choque anafiláctico.

Frecuencia no conocida

- Angioedema (edema de Quincke).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida

- Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso central

Muy raras

- Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral).
- Dolor de cabeza.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida

- Estado de delirio (incluido estado de confusión), alucinación.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida

- Disminución de la libido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras

- Neumonitis intersticial o fibrosis, en ocasiones mortales.
- Complicaciones respiratorias graves (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto), algunas veces mortal.
- Broncoespasmo y/o apnea en caso de insuficiencia respiratoria grave, principalmente en pacientes asmáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes

- Eczema.

Muy raras

- Sudoración.

Frecuencia no conocida

- Urticaria, reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET)/síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos vasculares

Frecuentes

- Disminución de la presión sanguínea, generalmente moderada y de forma transitoria. Se han notificado casos de hipotensión grave o colapso después de una sobredosis o una inyección demasiado rápida.

Muy raras

- Sofocos.

INTERACCIONES

La amiodarona es metabolizada a desetilamiodarona mediante la enzima del grupo de la citocromo P450 (CYP450), específicamente la P450 3A4 (CYP3A4). Esta isoenzima se encuentra en el hígado y en el intestino. La amiodarona se sabe es un inhibidor de la CYP3A4 por lo tanto, la amiodarona tiene el potencial de interactuar con los medicamentos y las substancias que pueden ser sustratos, inhibidores o inductores de la CYP3A4. Resulta de especial importancia evitar el uso de la amiodarona con otros antiarrítmicos. Si estos medicamentos se requieren para el caso, la dosis deberá ser reconsiderada. En vista de la variabilidad de la vida media de la amiodarona, el potencial de interacción medicamentosa existe no solo con la medicación concomitante sino también con los medicamentos administrados tiempo después de haber descontinuado la amiodarona.

Las substancias que inhiben la CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo e incrementar las concentraciones de amiodarona con el riesgo potencial de que se presente un efecto tóxico por amiodarona. Los siguientes son ejemplos de las interacciones posibles: inhibidores de la proteasa: indinavir; antagonistas H2 de la histamina: cimetidina; otras substancias: jugo de toronja.

Las siguientes son substancias que pueden verse elevadas en plasma cuando se ha usado amiodarona: inmunosupresores: ciclosporina; glucósidos cardiacos: digoxina; antiarrítmicos: quinidina, procainamida, disopiramida y fenitoína.

Deberá tenerse precaución en pacientes que reciben agentes beta-bloqueadores como el propanolol o los antagonistas de los canales del calcio (verapamilo, diltiazem).

Los anticoagulantes del tipo warfarina pueden ocasionar un sangrado serio. Se aumenta el tiempo de protrombina en aproximadamente un 100 % después de 3-4 días., la dosis del anticoagulante deberá reducirse de un tercio a la mitad y el tiempo de protrombina deberá monitorearse estrechamente.

Algunas substancias y medicamentos se sabe aceleran el metabolismo de la amiodarona mediante estimulación de la síntesis de la CYP3A4. Esto puede ocasionar que los niveles séricos de la amiodarona desciendan y por lo tanto se produzca una eficacia deficiente. Los siguientes son ejemplos potenciales: rifampicina, la preparación herbal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fentanilo, dextrometorfano, colestiramina, disopiramida.

También puede haber interacciones con los medios de contraste como I-123, I-131 y Tc99m.

Incompatibilidades

Se ha encontrado incompatibilidad por precipitación al combinar amiodarona con los siguientes medicamentos: aminofilina, cefamandol, cefazolina, mezlocilina sódica, heparina sódica y bicarbonato de sodio.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La amiodarona muestra una considerable variación interindividual en su respuesta. Así, aunque se requiera una dosis de inicio adecuada para suprimir las arritmias que pongan en peligro la vida, es esencial realizar un monitoreo estrecho con ajustes a la dosis según se requiera. La dosis de inicio recomendada de amiodarona intravenosa es de aproximadamente 1,000 mg durante las primeras 24 horas de terapia, administrada mediante el siguiente régimen de infusión:

Infusiones de carga	
Primera (rápida)	150 mg durante los primeros 10 minutos (15 mg/min). Agregue 3 mL de amiodarona (150 mg) a 100 mL de sol. glucosa 5 %. Aplique 100 mL en 10 minutos.
Segunda (lenta)	360 mg durante las siguientes 6 horas (1 mg/min). Agregue 18 mL de amiodarona (900 mg) a 500 mL de sol. glucosa 5 %.
Infusiones de mantenimiento	
540 mg durante las restantes 18 horas (0.5 mg/min). Disminuya la velocidad de la infusión a 0.5 mg/min.	

Después de las primeras 24 horas, la velocidad de la infusión de mantenimiento de 0.5 mg/min (720 mg/24 horas) deberá continuarse utilizando una concentración de 1 a 6 mg/mL (las concentraciones de más de 2 mg/ml deberán ser administradas a través de un catéter central). En caso de que surjan episodios de fibrilación ventricular o de taquicardia ventricular, pueden ser administrados 150 mg de amiodarona como infusión suplementaria mezclada en 100 mL de solución de glucosa 5 %. Estas infusiones deberán de ser administradas durante 10 minutos para minimizar el potencial de hipotensión. La velocidad de la infusión de mantenimiento puede ser incrementada hasta lograr la supresión efectiva de la arritmia.

Durante las primeras 24 horas la dosis puede ser individualizada para cada paciente; sin embargo, se ha reportado que las dosis diarias por arriba de 2,100 mg se asocian con un aumento en el riesgo de hipotensión. La velocidad de la infusión inicial no deberá de exceder de 30 mg/min.

Habitualmente una infusión de mantenimiento de hasta 0.5 mg/min puede continuarse por 2-3 semanas considerando la edad del paciente, la función renal y la función del ventrículo izquierdo.

Existe una experiencia limitada con el uso de amiodarona intravenosa por más de 3 semanas.

Se recomienda el uso de una bomba de infusión volumétrica para la administración de la amiodarona intravenosa para una mayor precisión.

Cuando sea posible la amiodarona deberá ser administrada a través de un catéter venoso central.

Las concentraciones de amiodarona superiores a los 3 mg/mL en solución de glucosa 5 % han sido asociados con una alta incidencia de flebitis en las venas periféricas, sin embargo, las concentraciones de 2.5 mg/mL o menores parecen ser menos irritantes. Por lo tanto, para las infusiones con duración mayor a 1 hora, las concentraciones de amiodarona no deberán de exceder de 2mg/mL a menos que sea usado un catéter venoso central.

Las infusiones de CIRTRENT que excedan de 2 horas deberán ser administradas en soluciones de glucosa 5 % en frascos de vidrio. La amiodarona puede absorber el PVC.

La solución de amiodarona para infusión intravenosa no requiere ser protegida de la luz durante su administración.

RECOMENDACIONES EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN SEGÚN EL PERFIL TOXICOLÓGICO

Los efectos de una sobredosis inadvertida de amiodarona incluyen hipotensión, choque cardiogénico, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular y hepatotoxicidad. La hipotensión y el choque cardiogénico deberán de ser tratados mediante disminución de la velocidad de la infusión o con terapia estándar: medicamentos vasopresores, agentes inotrópicos positivos y expansión del volumen. La bradicardia y el bloqueo auriculoventricular puede requerir el uso temporal de marcapasos. Las concentraciones de las enzimas hepáticas deberán ser monitoreadas estrechamente. La amiodarona no es dializable.

ABUSO Y ADICCIÓN

No aplica.

FECHA DE REVISIÓN

Junio 2023.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 2157, Amiodarone. Retrieved June 22, 2023 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amiodarone.

- Santana B. Navarro, Slocker H. Gaebelt, Della Rossa N. Gennaro. Taquicardia supraventricular paroxística durante el trabajo de parto. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2017 Jun [citado 2023 Jun 22]; 82(3): 298-303. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-52620170003002 98&lng=es. http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75262017000300298.
- Muñoz Ortiz E, et al. Arritmias en la paciente embarazada. Rev Colomb Cardiol. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2016.11.008
- Dieste-Pérez P, Arrieta-Bretón S, Hernández-Hernández J. Taquicardia supraventricular en gestante a término: a propósito de un caso. Ginecol Obstet Mex 2015; 83:561-568.
- Jurado Román A, Rubio Alonso B, Martín Asenjo R, Salguero Bodes R, López Gil M, Arribas Ynsaurriaga F. Proarrhythmic potential of amiodarone: an underestimated risk? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012 Mar; 65(3):292-4. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recesp.2011.05.014. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21813228.
- David Ricardo Vásquez-Acero y Alejandro Olaya-Sánchez. Impacto y riesgos del tratamiento con antiarrítmicos en el control de la fibrilación auricular. Rev Colomb Cardiol. 2016; 23 (S5): 118-125. https://rccardiologia.com/previos/RCC%202016%20Vol.%2023/RCC_2016_23_S5/RCC_2016_23_S5_118-125.pdf
- Chaio Sebastián, Toibaro Javier, Valicenti Pedro, Saidón Patricia. Reacciones adversas medicamentosas y errores de prescripción: morbi-mortalidad. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2013 Abr [citado 2023 Jun 22] ; 73(2): 111-118. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000200003&lng=es.
- Yan MM, Wu SS, Ying YQ, Lu N, Zhong MK. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China. SAGE Open Med. 2018 Oct 11; 6:2050312118798278. doi: 10.1177/2050312118798278. PMID: 30345053; PMCID: PMC6187411.
- E. Blanco-Reina, A.F. Medina-Claros, M.A. Vega-Jiménez, R. Ocaña-Riola, E.I. Márquez-Romero, Á. Ruiz-Extremera, Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label, Medicina Intensiva, Volume 40, Issue 1, 2016, Pages 1-8, ISSN 0210-5691, https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.007. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569114002617)

FICHA TÉCNICA COMERCIAL

AMIODARONA 200 mg TAB CAJAX10 COL EOF	
Código SAP: 142337	**Versión: 01**

Elaborado por:	Aprobado por:
G. Obando Firmado digitalmente por Gabriela Obando González Fecha: 2023.08.22 16:10:39 -05'00'	ML Mora Firmado digitalmente por Martha Lucia Mora Ojeda Fecha: 2023.08.22 16:56:59 -05'00'
Nombre: Gabriela Obando González **Cargo: Aprendiz QA** **Fecha:** Ver firma digital	**Nombre: Martha Mora** **Cargo: Jefe QA-DT (D)** **Fecha:** Ver firma digital

INFORMACIÓN TÉCNICA.	
Marca:	N/A
Forma farmacéutica:	Tabletas
Principios activos:	Amiodarona clorhidrato
Fabricante:	LA SANTÉ S.A.
Peso promedio:	381,5 mg
Descripción Producto terminado:	Tabletas circulares lisas biconvexas de color blanco a casi blanco.
Condiciones de almacenamiento:	No mayor a 30°C
ATC:	C01BD01

ARTES DEL PRODUCTO

ALUMINIO COMERCIAL



FICHA TÉCNICA COMERCIAL

La Santé
Amiodarona
200 mg TABLETAS
Col. Reg. San. No. INVIMA 2012M-0013364
Elab. por LABORATORIOS LA SANTÉ S.A. Bogotá D.C.
HECHO EN COLOMBIA
USO EXCLUSIVO DE INSTITUCIÓN

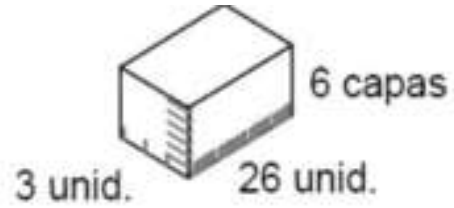
ESTUCHE X 10 TABLETAS



FICHA TÉCNICA COMERCIAL

INFORMACIÓN REGULATORIA			
Destino	**Registro Sanitario**	**Tiempo de Vida Útil**	**Presentación Comercial**
Colombia	INVIMA 2012M-0013364 en trámite de renovación	36 meses	Caja por 10 tabletas, blíster PVC transparente / aluminio.
CUM:	20043928-1		

ESPECIFICACIONES DE ENVASE SECUNDARIO	
PARÁMETRO	**ESPECIFICACIÓN**
Dimensiones del estuche	42 x 18 x 98 mm
Código de Barras	7703763994151

ESPECIFICACIONES DE EMBALAJE		
ESTUCHES POR CORRUGADO		
Unidades por Corrugado	468	
Unidades por Capa	26	
Hileras	3	
Capas	6	
EAN 14	17703763994158	
Unidad de Negocio	LA SANTÉ S.A.	

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genérico:	AMITRIPTILINA
Nombre Comercial:	AMITRIPTILINA 25 MG TABLETAS
Concentración:	25 MG
Titular (es) del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante(s):	SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	3-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)propyldimethylamine; 10,11-Dihydro-N,N-dimethyl-5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-Δ5,γ-propylamine.
Formula Molecular:	C20H23N
Peso Molecular:	277.4 g/mol
No de CAS:	50-48-6
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANTIDEPRESIVO.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO, EMBARAZO, NIÑOS, INFARTO CARDIACO RECIENTE. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, HIPERTIROIDISMO, INSUFICIENCIA HEPÁTICA, ANTECEDENTES DE EPILEPSIA, GLAUCOMA, RETENCIÓN URINARIA, HIPERTROFIA PROSTÁTICA O CONSTIPACIÓN Y CON ANTECEDENTES DE INGESTIÓN Y/O CONCOMITANTE CON INHIBIDORES DE LA MAO
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2020M-002794-R3
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	10/09/2025
Código ATC:	N06AA09
Presentación Comercial:	Caja por 300 tabletas recubiertas en blíster PVC transparente/aluminio por 30 tabletas.
Codigo CUM:	000017144-09
Vida Util:	24 MESES
Condición de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Código de Barras:	7705959880385
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	07/01/2022

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	AMLODIPINO
Nombre Comercial:	AMLODIPINO TABLETAS 5 MG
Concentraciòn:	5 MG
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	FAREVA VILLA RICA S.A.S.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	3-Ethyl 5-methyl 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridine-3,5-dicarboxylate
Formula Molecular:	C20H25ClN2O5
Peso Molecular:	408.9 g/mol
No de CAS:	88150-42-9
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANTIHIPERTENSIVO Y ANTIANGINOSO
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LAS DIHIDRODIPIRIDINAS. USESE CON PRECAUCION DURANTE EL EMBARAZO Y EN NIÑOS.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2022M-006138-R3
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	7/02/2028
Còdigo ATC:	C08CA01
Envase y/o Empaque	CAJA X 300 TABLETAS EN BLISTER PVC/PVDC TRANSPARENTE ALUMINIO
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo CUM:	000055895-06
Còdigo de Barras:	7705959880347
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	22.02.2023

INFORMACION TECNICA DEL PRODUCTO	
NOMBRE COMERCIAL	Xalutem® 5 mg
NOMBRE GENERICO	Apixaban 5 mg
PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)	Apixaban
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2023M-0021046
VIGENCIA REG. SANITARIO	01 de septiembre de 2028
TITULAR REGISTRO SANITARIO	Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A.
FABRICANTE	Indoco Remedies Limited. Goa, India
FORMA FARMACEUTICA	Tableta recubierta
VIA DE ADMINISTRACION	Oral
PRESENTACION USO INSTITUCIONAL	Caja por 30 tabletas recubiertas en blíster PVC/PVDC transparente / aluminio.
VIDA UTIL	24 meses
MEDICAMENTO PBS/NO PBS	PBS
PRECIO REGULADO	Si
MEDICAMENTO CONTROLADO	No
CODIGO IUM	1A1026051001100
CODIGO CUM	20155907-01
CODIGO EAN	7709270282118
CODIGO ATC	B01AF02
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacénese a temperatura inferior a 30 °C en el envase y empaque original.

INFORMACION FARMACOLOGICA DEL PRODUCTO	
ACCIÓN FARMACOLOGICA	Agentes Antitromboticos
INDICACIONES TERAPEUTICAS	Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica: Fibrilación auricular no valvular (FANV) Está indicado para reducir el riesgo de accidente Cerebrovascular, embolia sistémica y muerte en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Tratamiento de tromboembolia venosa: tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) embolia pulmonar (EP)
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes. Hemorragia activa clínicamente significativa.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Uso en anestesia o punción intradural o epidural. Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de LAPP, o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS	Apixaban es un sustrato tanto de CYP3A4 como de P-gp. Los inhibidores de CYP3A4 y P-gp aumentan la exposición a apixaban y aumentan el riesgo de sangrado. Los inductores de CYP3A4 y P-gp disminuyen la exposición a apixaban y aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular y otros eventos tromboembólicos. Inhibidores duales fuertes de CYP3A4 y P-gp Para los pacientes que reciben 5 mg o 10 mg de Apixaban dos veces al día, la dosis de Apixaban debe reducirse en un 50% cuando se administra conjuntamente con fármacos que son fuertes inhibidores duales de CYP3A4 y P-gp (por ejemplo, ketoconazol,

	itraconazol, ritonavir o claritromicina). Para los pacientes que reciben Apixaban en una dosis de 2,5 mg dos veces al día, evite la administración conjunta con inhibidores dobles fuertes de CYP3A4 y P-gp. Fuertes inductores dobles de CYP3A4 y P-gp Evite el uso concomitante de tabletas de Apixaban con fuertes inductores duales de CYP3A4 y PGP (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan) porque tales medicamentos disminuirán la exposición al Apixaban. Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios La administración conjunta de agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, heparina, aspirina y NSAID crónicos aumenta el riesgo de sangrado. APPRAISE-2, un ensayo clínico controlado con placebo de Apixaban en pacientes con síndrome coronario postagudo de alto riesgo tratados con aspirina o la combinación de aspirina y clopidogrel, se suspendió de manera temprana debido a una mayor tasa de sangrado con Apixaban en comparación con el placebo. La tasa de hemorragia mayor ISTH fue del 2,8% por año con Apixaban versus del 0,6% por año con placebo en pacientes que recibieron terapia antiplaquetaria única y del 5,9% por año con Apixaban versus 2,5% por año con placebo en los que recibieron terapia antiplaquetaria doble. El uso concomitante de aspirina aumentó el riesgo de sangrado en Apixaban de 1.8% por año a 3.4% por año y el uso concomitante de aspirina y Warfarina aumentó el riesgo de sangrado de 2.7% por año a 4.6% por año. En este ensayo clínico, hubo un uso limitado (2,3%) de la terapia antiplaquetaria dual con Apixaban.

INFORMACION FARMACOLOGICA DEL PRODUCTO	
REACCIONES ADVERSAS	Las siguientes reacciones adversas graves se analizan con mayor detalle en la sección de advertencias y precauciones. ✓ Mayor riesgo de eventos trombóticos después de una interrupción prematura ✓ Sangrado ✓ Anestesia o punción espinal / epidural

Aprobado por:

LIDA CONSTANZA MONROY MARIN
Directora Técnica

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
Nevox Farma	Código: FT-PT-009 Versión: 05	Fecha de aprobación: 15-Mar-2023
	CVITAL® SOLUCIÓN ORAL	

1	**Nombre del Medicamento:**	CVITAL SOLUCIÓN ORAL
2	**Composición Cuali Cuantitativa:**	Ácido ascórbico (Vitamina C) 100mg/mL
3	**Forma Farmacéutica:**	Solución Oral
4	**Datos Clínicos**	**4.1 Indicaciones Terapéuticas:** Deficiencia de Vitamina C.
		4.2 Posología: Niños menores de 1 año, tomar 22 gotas (1 mL) al día. Niños de 1 a 3 años, tomar 44 gotas (2 mL) al día. Niños de 3 a 5 años, tomar 66 gotas (3 mL) al día. **Vías de administración:** Oral
		4.3 Contraindicaciones: Administrese con precaución en pacientes con Oxaluria.
		4.4 Advertencias y precauciones: Pacientes con antecedentes de cálculos renales. La dosis máxima en personas que no presentan deficiencia renal es de 2 gramos en 24 horas. Evitar la ingestión de altas dosis de ácido ascórbico durante el embarazo. El uso excesivo de tabletas masticables de vitamina C puede producir descomposición del esmalte de los dientes y mayor incidencia de caries.
		4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Barbitúricos y primidona: el uso simultáneo puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina; en los pacientes que reciben estos medicamentos pueden aumentar las necesidades de ácido ascórbico. Fosfato de celulosa y sodio: el uso simultáneo con este medicamento puede dar lugar a la metabolización del ácido ascórbico a oxalato. Desferoxamina: el uso simultáneo con el ácido ascórbico puede potenciar la toxicidad por hierro en los tejidos, especialmente en el corazón, dando lugar a descompensación cardíaca. Disulfirán con ácido ascórbico puede interferir con la interacción disulfirán-alcohol El uso simultáneo de salicílatos puede aumentar la excreción urinaria del ácido ascórbico. Vitamina B12: el ácido ascórbico puede destruir la vitamina B12, si se administran simultáneamente. Debido a su fuerte acción reductora, el ácido ascórbico interfiere con las pruebas de laboratorio basadas en reacciones de óxido-reducción, pueden darse resultados erróneos.
		4.6 Embarazo y lactancia: **Embarazo:** Categoría de riesgo C. Evitar la ingestión de altas dosis de ácido ascórbico durante el embarazo. **Lactancia materna:** Compatible
		4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas: No procede.
		4.8 Reacciones adversas o Efectos Secundario: El uso de dosis elevadas de Vitamina C por tiempo prolongado puede ocasionar escorbuto de rebote, en pacientes predispuestos, el uso de dosis de vitamina C superiores a 1 g al día pueden desencadenar aparición de litiasis oxálica o úrica, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. Nauseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, insomnio, somnolencia, diarrea, altas dosis de vitamina C pueden causar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenada. **Población pediátrica:** Otras reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos después de la comercialización, con una frecuencia no conocida, incluyeron QT prolongado, arritmia, bradicardia, comportamiento anormal y agresión.
		Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa de Farmacovigilancia de Medicamentos de Nevox Farma S.A.S. por medio de la página web: www.nevoxfarma.com, en la pestaña Farmacovigilancia o comunicándose al Tel. (60-1) 533 6893, Extensión 107
		4.9 Sobredosis: El tratamiento en casos de sobredosis consiste en retirar todas las fuentes de vitamina C. Administrar terapia de soporte incluyendo antieméticos según sea necesario.

5	**Propiedades farmacológicas**	**5.1. Propiedades farmacodinámicas:** El ascorbato actúa como un antioxidante, al estar disponible para una oxidación energéticamente favorable. Muchos oxidantes (típicamente, las especies de oxígeno reactivas) como el hidroxilo radical (formado a partir del agua oxigenada), contienen un electrón no emparejado, y así, son muy reactivos y perjudiciales para las personas y las plantas a nivel molecular. Esto se debe a su interacción con los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Las especies de oxígeno reactivas se oxidan (toman electrones) a partir del ascorbato, formando primero monodehidroascorbato y luego dehidroascorbato. Las especies de oxígeno reactivas son reducidas a agua, mientras que las formas oxidadas del ascorbato son relativamente estables y no reactivas, por lo que no causan daño celular. El ácido ascórbico es necesario para la metabolización completa de los aminoácidos aromáticos Fenilalanina y Tirosina, y en la carencia de vitamina C se excreta en la orina ácido hidroxifenilpirúvico y ácido homogentísico, metabolitos que no se producen cuando se cuenta con las reservas necesarias de Vitamina C. Por otra parte, la Vitamina C por su acción reductora protege a la reductasa que reduce al ácido fólico, paso importante para su transformación en el metabolito activo, necesario para una eritropoyesis normal; eso puede explicar la anemia macrocítica megaloblástica que algunas veces aparece en el escorbuto y que se cura con la administración de ácido ascórbico. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** La tolerancia intestinal designa la cantidad de vitamina C que puede ser absorbida por el intestino en un tiempo dado. Cuando esta cantidad es excesiva, la vitamina C no absorbida se elimina. Durante su trayecto, atrae agua en el intestino, lo que produce una diarrea pasajera. Esta es una de las razones por las cuales no podemos intoxicarnos con vitamina C. Es importante señalar que las cantidades producidas por los animales varían en función de su estado de estrés y salud. Un animal estresado o enfermo puede producir varias decenas de gramos de vitamina C al día. Puede hacerse un paralelismo entre esta producción variable de ascorbato entre los animales y la variabilidad de la tolerancia intestinal en el ser humano. Cuando un humano está enfermo o estresado, su tolerancia intestinal a la vitamina C aumenta, lo que le permite absorber más vitamina C que en su estado normal. La variabilidad de la tolerancia intestinal sugiere una mayor necesidad de vitamina C en el organismo en períodos de estrés o enfermedades. Absorción y distribución: Se absorbe fácilmente en el intestino delgado, más precisamente en el duodeno. Pasa a la sangre por transporte activo y tal vez, también por difusión. Pareciera ser que el mecanismo de absorción es saturable, debido a que cuando se ingieren cantidades muy grandes de la vitamina, el porcentaje que se absorbe es mucho menor. En ingestas normales (20-120 mg), se absorbe un 90%, contra un 16% en una ingesta de 12 g. La concentración de vitamina C en los leucocitos esta en relación con la concentración de la vitamina en los tejidos, por lo que midiendo la concentración de la vitamina C en los leucocitos, sabemos el nivel real de la vitamina en los tejidos. La concentración de vitamina C que el ser humano posee en condiciones normales es de aproximadamente 1.5 mg/dL o 15 g/mL. Cuando esta concentración llega a lo máximo, la vitamina C se elimina en un alto porcentaje por la orina, bajo la forma de ácido oxálico (catabolito) o si se ingiere en dosis muy elevadas, como ácido ascórbico. Si hay deficiencias, la absorción es muy alta y no hay eliminación por orina. El ácido ascórbico se almacena en todos los órganos, pero su concentración es mayor en los de gran actividad metabólica, como la hipófisis, glándula suprarrenal, timo, hígado, riñón, cerebro, glándulas sexuales y tiroides. El consumo de alcohol disminuye la absorción de la vitamina, y el hábito de fumar depleciona los niveles de la vitamina en el organismo, por lo que se recomienda a los fumadores y consumidores regulares de alcohol, que suplementen su dieta. La vida media del ácido ascórbico en el organismo es de aproximadamente 16 días. Es por este motivo que los síntomas del escorbuto tardan meses en aparecer en sujetos con una dieta deficiente en vitamina C. Biotransformación y excreción: La vitamina C es metabolizada en el organismo con la formación de diversos metabolitos: a) por conjugación con el ácido sulfúrico da lugar a la formación del ácido L-ascórbico-2- sulfato; b) previo pasaje al ácido dicetoglutónico, por hidrólisis produce ácido L-treónico y ácido oxálico; c) por perdida de dióxido de carbono, el ácido dicetogulónico se transforma en ácido L-lixónico, ácido L-xilónico y L-xilosa. De todos estos metabolitos, inactivos, el más importante es el ácido oxálico pues la mayor parte del oxalato urinario endógeno tiene ese origen. La biotransformación y formación de metabolitos inactivos corresponde al 50 a 70% de la cantidad ingerida de ácido ascórbico, y el resto, 30 a 50%, se excreta especialmente en la orina, donde la concentración máxima es a las 3 a 6 horas después de la administración para descender luego y continuar mucho tiempo, de manera que la vida media del ácido ascórbico es de 16 días. El ácido ascórbico se excreta por filtración glomerular y filtración tubular, y existe un umbral renal, de manera que la vitamina C se excreta toda vez que la escorbemia exceda el valor de 1.2 mg/dL. Al eliminarse el ácido ascórbico como tal en la orina, se acidifica en forma manifiesta; la acidificación a nivel de los tubulos renales lleva a un aumento de la reabsorción tubular de las drogas que son ácidos débiles. La Vitamina C se excreta por la leche materna, y como es conocida, la leche de la mujer contiene más Vitamina C que la leche de vaca, por esa razón es necesario administrar preparados de esta vitamina a los niños que se alimentan con leche de vaca. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** NA

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
Nevox Farma	Código: FT-PT-009 Versión: 05	Fecha de aprobación: 15-Mar-2023
	CVITAL® SOLUCIÓN ORAL	

6	**Datos Farmacéuticos**	**Lista de excipientes:** Glicerina, metilparabeno, sucralosa, EDTA, Sabor fresa.
		Incompatibilidades: NA
		Vida útil- estabilidad (físico-Química): 2 años a partir de la fecha de fabricación.
		Modo de conservación: Almacenar en su envase original a temperatura inferior a 30ºC. Mantener fuera del alcance de los niños. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Desechar los frascos vacíos o parcialmente consumidos preferiblemente en los recipientes o contenedores de los programas posconsumo de medicamentos, Punto Azul o similares.
7	**Titular**	NEVOX FARMA S.A.S.
8	**Fabricante**	Arbofarma S.A.S. - Colompack S.A.
9	**Ciudad / País origen**	Bogotá D.C. - Colombia
10	**Registro Sanitario No.**	INVIMA 2018M-0014492-R1
11	**Vigencia del Registro Sanitario**	10-Sep-2023
12	**Condición de venta:**	Venta Libre
13	**Presentaciones comerciales**	1. Caja plegadiza con frasco gotero en PEBD 60% / PEAD 40% blanco x 30 mL. 2. Frasco gotero en PEBD 60% / PEAD 40% blanco x 30 mL.
14	**Códigos de Barras (EAN 13)**	1. 7707334710515
15	**Código IUM**	1. 1A1011511012102 2. 1A1011511012100
16	**Código CUM**	1. 20056861-01 2. 20056861-03
17	**Código ATC**	A11GA01
18	**Programa de Farmacovigilancia**	CVITAL SOLUCIÓN ORAL será incluido en el Programa de farmacovigilancia, de acuerdo con la resolución No. 2004009455 del 28 mayo de 2004.

Bibliografía:

1. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 66 de 2016, Primera Parte de 01 y 02 de Marzo del 2016. Numeral 3.13.66.
2. Cuba. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos. Resumen de las características del producto. CEBION Gotas Orales. Última revisión: 31 Enero 2016.

Aprobado:



Director Técnico
Q.F. Guillermo Uribe

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01048
	ATORVASTATINA	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Nombre Genérico:	Atorvastatina	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Atorvastatina	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales, protegidos de la luz y la humedad.	
Clase Terapéutica:	Hipolipemiante, coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias.		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta recubierta	Cada tableta recubierta contiene: Atorvastatina cálcica equivalente a 20 mg de Atorvastatina base.	Oral	2 años	INVIMA 2022M-0005892-R2	C10AA05
	Cada tableta recubierta contiene: Atorvastatina cálcica equivalente a 40 mg de Atorvastatina base.	Oral	2 años	INVIMA 2022M-0016377-R1	
	Cada tableta recubierta contiene: Atorvastatina cálcica equivalente a 80 mg de Atorvastatina base	Oral	2 años	INVIMA 2021M-0020474	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase – Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque – Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque – Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje – Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas x 20 mg	019963352-01	N.A.	PT01049R	Blister x 10 tabletas	7702184110492	Caja x 10 tabletas rec.	7702184010495	Paquete x 6 cajas	47702184010493	Caja Corrugada x 936 cajas (156 paquetes)	37702184010496

COPIA NO CONTROLADA

Tabletas x 20 mg	019963352-04	N.A.	PT01126R	Blister x 10 tabletas	7702184110492	Caja x 100 tabletas rec.	7702184011263	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 188 cajas	17702184011260
Tabletas x 40 mg	020085383-02	N.A.	PT01156R	Blister x 10 tabletas	7702184011805	Caja x 10 tabletas rec.	7702184011560	Paquete x 6 cajas	17702184011567	Caja Corrugada x 936 cajas (156 paquetes)	37702184011561
Tabletas x 80 mg	20200366-1	1A1025511003100	PT01203A	Blister x 10 tabletas	7702184012529	Caja x 10 tabletas rec.	7702184012031	Paquete x 6 cajas	17702184012038	Caja corrugadas x 60 cajas	27702184012035
Tabletas x 80 mg	20200366-6	N.A.	PT01248A	Blister x 10 tabletas	7702184012529	Caja x 100 tabletas rec.	7702184012482	N.A.	N.A.	Caja corrugadas x 100 cajas	17702184012489

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas x 20 mg	019963352-15	N.A.	PT01136R	Blister x 10 tabletas	7702184110492	Caja x 1000 tabletas rec.	7702184011362	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 20 cajas	27702184011366
Tabletas x 40 mg	020085383-15	N.A.	PT01182R	Blister x 10 tabletas	7702184011805	Caja x 500 tabletas rec.	7702184011829	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 42 cajas	17702184011826
Tabletas x 80 mg	20200366-6	N.A.	PT01248I	Blister x 10 tabletas	7702184012529	Caja x 100 tabletas rec.	7702184012482	N.A.	N.A.	Caja corrugadas x 100 cajas	17702184012489

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01048
	ATORVASTATINA	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Producto	**Empaque**					**Subempaque**					**Embalaje**				
	Dimensiones (mm)			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (kg)**	**Peso Bruto (kg)**
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Atorvastatina x 20 mg x 10 tab. Rec.	36	80	11	1.9	6.8	36	85	60	20.5	48	224	331	494	1.8	7
Atorvastatina x 20 mg x 100 tab. Rec.	42	81	36	19.5	40	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	325	488	3.6	8
Atorvastatina x 20 mg x 1000 tab. Rec.	81	105	139	195	370	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	265	275	475	3.9	8
Atorvastatina x 40 mg x 10 tab. Rec.	36	85	10	3.4	8	36	85	60	20.5	48	224	331	494	3.2	8
Atorvastatina x 40 mg x 500 tab. Rec.	82	148	72	170	261	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	275	308	516	7.2	11.5
Atorvastatina x 80 mg x 10 tab. Rec.	43	100	16	7.0	14.5	43	100	96	42	87	201	324	486	2.5	5.5
Atorvastatina x 80 mg x 100 tab. Rec.	100	73	43	70.2	98.5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	330	492	7	10

**Los pesos son valores aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

CONTROL CAMBIOS

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida!	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01048
	ATORVASTATINA	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	CAMBIOS	FECHA DEL CAMBIO
LEFP – 01048 I	Se actualiza número de registro sanitario por renovación del mismo.	2017-09-22
LEFP – 01048 J	Se cambia embalaje de la presentación de Atorvastatina x 40 mg x 500 tab, porque crece el tamaño de blíster por implementación de nueva blistera, la cual impacta la caja plegadiza y el embalaje. Se implementa caja x 1000 tabletas para la Atorvastatina x 20 mg Se elimina presentación caja x 250 tabletas, sale del portafolio y es reemplazada por la caja x 1000 tabletas Se ajusta información de medidas y pesos	2018-07-10
LEFP – 01048 K	Se cambia embalaje, dimensiones y pesos para las presentaciones Atorvastatina x 20 mg x 1000 tab de 22 unidades a 20 unidades, para evitar daño en las cajas plegadizas Se cambia embalaje, dimensiones y pesos para las presentaciones Atorvastatina x 40 mg x 500 tab por implementación de caja corrugada Rionegro.	2019-02-13
LEFP – 01048 L	Se cambia el embalaje de la presentación de Atorvastatina x 20 mg x 10 tabletas, por cambio en el tamaño de la caja porque se traslada el blisteado a la blistera de la planta de Rionegro. Se incluye información del código IUM Se ajustan dimensiones de las cajas plegadizas de la Atorvastatina x 20 mg caja x 10, 100 y 1000 tab	2020-01-07
LEFP – 01048 V01	Se incluye información de nuevo producto Atorvastatina x 80mg caja x 10 y 100 Tabletas recubiertas.	2022-02-24
LEFP – 01048 V02	Se corrige el código de barras EAN 14 de la presentación Atorvastatina 20 mg caja x 1000 Tab Institucional. Se cambian en los códigos PT la letra final A a R porque esta es la pieza activa	2022-03-30
LEFP-01048 Versión 03	(Se actualiza los números de registro sanitario de los productos Atorvastatina 20 mg y Atorvastatina 40 mg Tableta recubierta por renovación automática del reg. san. Se actualiza el código de este documento, pasa de LEFP a DPFP.	2022-09-26

MARISSA SIERRA MONSALVE	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: MARISSA SIERRA MONSALVE	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: AUXILIAR DIRECCIÓN TÉCNICA	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2022-09-26	Fecha: 2022-09-28	Fecha: 2022-09-29

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01048
	ATORVASTATINA	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Nombre Genérico:	Atorvastatina	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Atorvastatina	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales, protegidos de la luz y la humedad.	
Clase Terapéutica:	Hipolipemiante, coadyuvante en el manejo de las dislipoproteinemias.		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta recubierta	Cada tableta recubierta contiene: Atorvastatina cálcica equivalente a 20 mg de Atorvastatina base.	Oral	2 años	INVIMA 2022M-0005892-R2	C10AA05
	Cada tableta recubierta contiene: Atorvastatina cálcica equivalente a 40 mg de Atorvastatina base.	Oral	2 años	INVIMA 2022M-0016377-R1	
	Cada tableta recubierta contiene: Atorvastatina cálcica equivalente a 80 mg de Atorvastatina base	Oral	2 años	INVIMA 2021M-0020474	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase – Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque – Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque – Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje – Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas x 20 mg	019963352-01	N.A.	PT01049R	Blister x 10 tabletas	7702184110492	Caja x 10 tabletas rec.	7702184010495	Paquete x 6 cajas	47702184010493	Caja Corrugada x 936 cajas (156 paquetes)	37702184010496

COPIA NO CONTROLADA

Tabletas x 20 mg	019963352-04	N.A.	PT01126R	Blister x 10 tabletas	7702184110492	Caja x 100 tabletas rec.	7702184011263	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 188 cajas	17702184011260
Tabletas x 40 mg	020085383-02	N.A.	PT01156R	Blister x 10 tabletas	7702184011805	Caja x 10 tabletas rec.	7702184011560	Paquete x 6 cajas	17702184011567	Caja Corrugada x 936 cajas (156 paquetes)	37702184011561
Tabletas x 80 mg	20200366-1	1A1025511003100	PT01203A	Blister x 10 tabletas	7702184012529	Caja x 10 tabletas rec.	7702184012031	Paquete x 6 cajas	17702184012038	Caja corrugadas x 60 cajas	27702184012035
Tabletas x 80 mg	20200366-6	N.A.	PT01248A	Blister x 10 tabletas	7702184012529	Caja x 100 tabletas rec.	7702184012482	N.A.	N.A.	Caja corrugadas x 100 cajas	17702184012489

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas x 20 mg	019963352-15	N.A.	PT01136R	Blister x 10 tabletas	7702184110492	Caja x 1000 tabletas rec.	7702184011362	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 20 cajas	27702184011366
Tabletas x 40 mg	020085383-15	N.A.	PT01182R	Blister x 10 tabletas	7702184011805	Caja x 500 tabletas rec.	7702184011829	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 42 cajas	17702184011826
Tabletas x 80 mg	20200366-6	N.A.	PT01248I	Blister x 10 tabletas	7702184012529	Caja x 100 tabletas rec.	7702184012482	N.A.	N.A.	Caja corrugadas x 100 cajas	17702184012489

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01048
	ATORVASTATINA	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Producto	**Empaque**					**Subempaque**					**Embalaje**				
	Dimensiones (mm)			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (kg)**	**Peso Bruto (kg)**
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Atorvastatina x 20 mg x 10 tab. Rec.	36	80	11	1.9	6.8	36	85	60	20.5	48	224	331	494	1.8	7
Atorvastatina x 20 mg x 100 tab. Rec.	42	81	36	19.5	40	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	325	488	3.6	8
Atorvastatina x 20 mg x 1000 tab. Rec.	81	105	139	195	370	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	265	275	475	3.9	8
Atorvastatina x 40 mg x 10 tab. Rec.	36	85	10	3.4	8	36	85	60	20.5	48	224	331	494	3.2	8
Atorvastatina x 40 mg x 500 tab. Rec.	82	148	72	170	261	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	275	308	516	7.2	11.5
Atorvastatina x 80 mg x 10 tab. Rec.	43	100	16	7.0	14.5	43	100	96	42	87	201	324	486	2.5	5.5
Atorvastatina x 80 mg x 100 tab. Rec.	100	73	43	70.2	98.5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	330	492	7	10

**Los pesos son valores aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

CONTROL CAMBIOS

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida!	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01048
	ATORVASTATINA	VERSIÓN: 04
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	CAMBIOS	FECHA DEL CAMBIO
LEFP – 01048 I	Se actualiza número de registro sanitario por renovación del mismo.	2017-09-22
LEFP – 01048 J	Se cambia embalaje de la presentación de Atorvastatina x 40 mg x 500 tab, porque crece el tamaño de blíster por implementación de nueva blistera, la cual impacta la caja plegadiza y el embalaje. Se implementa caja x 1000 tabletas para la Atorvastatina x 20 mg Se elimina presentación caja x 250 tabletas, sale del portafolio y es reemplazada por la caja x 1000 tabletas Se ajusta información de medidas y pesos	2018-07-10
LEFP – 01048 K	Se cambia embalaje, dimensiones y pesos para las presentaciones Atorvastatina x 20 mg x 1000 tab de 22 unidades a 20 unidades, para evitar daño en las cajas plegadizas Se cambia embalaje, dimensiones y pesos para las presentaciones Atorvastatina x 40 mg x 500 tab por implementación de caja corrugada Rionegro.	2019-02-13
LEFP – 01048 L	Se cambia el embalaje de la presentación de Atorvastatina x 20 mg x 10 tabletas, por cambio en el tamaño de la caja porque se traslada el blisteado a la blistera de la planta de Rionegro. Se incluye información del código IUM Se ajustan dimensiones de las cajas plegadizas de la Atorvastatina x 20 mg caja x 10, 100 y 1000 tab	2020-01-07
LEFP – 01048 V01	Se incluye información de nuevo producto Atorvastatina x 80mg caja x 10 y 100 Tabletas recubiertas.	2022-02-24
LEFP – 01048 V02	Se corrige el código de barras EAN 14 de la presentación Atorvastatina 20 mg caja x 1000 Tab Institucional. Se cambian en los códigos PT la letra final A a R porque esta es la pieza activa	2022-03-30
LEFP-01048 Versión 03	(Se actualiza los números de registro sanitario de los productos Atorvastatina 20 mg y Atorvastatina 40 mg Tableta recubierta por renovación automática del reg. san. Se actualiza el código de este documento, pasa de LEFP a DPFP.	2022-09-26

MARISSA SIERRA MONSALVE	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: MARISSA SIERRA MONSALVE	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: AUXILIAR DIRECCIÓN TÉCNICA	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2022-09-26	Fecha: 2022-09-28	Fecha: 2022-09-29

RYAN	FICHA TÉCNICA Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS ATROPINA SULFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 1mg/mL	CÓDIGO	DTE-001-FT-002
		EDICIÓN	1
	PROCESO: DIRECCIÓN TÉCNICA	PÁGINA	1 DE 6

ELABORÓ:	REVISÓ:	APROBÓ:	FECHA DE EMISIÓN
Y. Herrera			10-11-2022
ANALISTA DE ASUNTOS REGULATORIOS	DIRECTOR TÉCNICO	DIRECTOR DE GARANTÍA DE CALIDAD	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN
FECHA 08-11-2022	FECHA 09-11-2022	FECHA 10-11-2022	11-2025

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO ATROPINA SULFATO SOLUCIÓN INYECTABLE 1 mg /1mL	2. CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO(S) ACTIVO(S): Cada ampolla por 1 mL contiene Atropina Sulfato 1 mg
3. FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE	4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA, SUBCUTÁNEA
5. PRESENTACIÓN: COMERCIAL: Caja x 10, 25 y 100 ampolletas blancas de vidrio tipo I por 1 mL	6. FAMILIA QUIMICA / CATEGORIA TERAPEUTICA: ANTICOLINÉRGICO / ANTIARRÍTMICO, ANTIDOTO

7. DATOS CLINICOS

7.1 POSOLOGÍA, DOSIS, Y FORMA DE ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO:

La dosificación se establecerá según criterio facultativo. De forma orientativa se recomienda los siguientes valores:

Medicación preanestésica:

Vía intramuscular o subcutánea una hora antes de la anestesia o por vía intravenosa inmediatamente antes de la anestesia.

- Adultos: de 0,3 a 0,6 mg.
- Niños: de 0,01-0,02 mg/kg peso corporal (máximo 0,6 mg por dosis). La dosis se ajusta según la repuesta y tolerancia del paciente.

Espasmolítico:

- Adultos: vía intravenosa, intramuscular o subcutánea: De 0,4 a 0,6 mg intervalos de 4-6 horas.

Bradicardia Vagal-inducida y bradicardia en la que la inhibición del tono vagal está indicada.

- Adultos: 0,5 - 1 mg (0,5mL - 1 mL).
- Niños: de 0,01-0,02 mg/kg peso corporal hasta un máximo de 0,6 mg por dosis. La dosis será ajustada según la repuesta y tolerancia del paciente.

Antídoto de anticolinesterásicos

- Adultos: 2 mg, preferiblemente vía intravenosa.
- Niños: 0,05 mg/kg por vía intravenosa o intramuscular.

Repetir la administración cada 5-10 minutos hasta que desaparezcan los síntomas de intoxicación con atropina.

Antídoto de órgano-fosforados

- Adultos: 2 mg, vía intravenosa o intramuscular.
- Niños: 0,05 mg/kg por vía intravenosa o intramuscular.

Repetir la administración cada 10-30 minutos hasta que desaparezcan los signos y síntomas muscarínicos

8. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticolinérgico

9. CONTRAINDICACIONES

Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis Pilorica. Administrese con precaución en pacientes con taquicardia, contiene bisulfito de sódio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

10. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Los lactantes, pacientes con síndrome de Down y niños con parálisis espástica o lesión cerebral pueden presentar una respuesta aumentada a los antimuscarínicos, con incremento del potencial de efectos secundarios. Los pacientes geriátricos o debilitados pueden responder a las dosis habituales con excitación, agitación, somnolencia y confusión.

Tener precaución ante la aparición de mareos, somnolencia o visión borrosa. La administración IV de atropina durante el embarazo o a su término puede producir taquicardia en el feto. Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio durante el período de lactancia ya que esta droga se excreta en la leche materna. Los niños hasta 2 años y los lactantes son sensibles a los efectos tóxicos. La disminución del flujo salival contribuye al desarrollo de caries, enfermedad periodontal, candidiasis oral y malestar.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

La atropina atraviesa la placenta, por lo que se debe evaluar la relación riesgo-beneficio. Al final del embarazo debe administrarse con precaución ya que puede provocar en el recién nacido la aparición de íleo meconial.

Se encuentra en concentraciones bajas en la leche materna. Por este motivo, debe evitarse la lactancia durante su utilización ya que puede provocar efectos antimuscarínicos en el lactante

11. REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos de la atropina son, en general, frecuentes, aunque leves y transitorios. En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas son una prolongación de la acción farmacológica y están relacionados con la dosis.

A continuación, se presenta el listado de reacciones adversas en función de los sistemas afectados y en orden decreciente de frecuencia según los criterios:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000) y muy raras (<1/10.000)

Trastornos oculares:

- muy frecuente: visión borrosa.
- frecuentes: trastornos de la acomodación, midriasis, fotofobia, glaucoma.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- muy frecuente: sequedad de boca.
- frecuente: alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales:

- frecuente: náuseas, vómitos, disfagia, estreñimiento, íleo paralítico.

Trastornos renales y urinarios:

- frecuente: retención urinaria.

RYAN
Copia Informativa
Laboratorios Ryan de Colombia S.A.S.

Trastornos cardíacos:

- frecuente: palpitaciones, bradicardia (después de dosis bajas), taquicardia (después de dosis altas) y palpitaciones y arritmias auriculares.

Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo:

- frecuente: urticaria, reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso:

- frecuente: cefalea, confusión mental o excitación (especialmente en ancianos), somnolencia.
- poco frecuente: insomnio.

Trastornos del oído y del laberinto:

- poco frecuente: mareos.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- poco frecuente: impotencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

poco frecuente: congestión nasal.

12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GENERO:

Son posibles las siguientes interacciones medicamentosas:

- anticolinérgicos: el uso concomitante puede intensificar los efectos de la atropina. Se debe informar a los pacientes que la administración conjunta puede ocasionar problemas gastrointestinales.

- antiácidos o antidiarréicos adsorbentes: la administración conjunta puede reducir la absorción de la atropina, provocando una disminución de la efectividad.
- alcalinizantes urinarios: disminuyen su eliminación por orina y por tanto potencian su acción.
- ketoconazol: los antimuscarínicos pueden aumentar el pH gastrointestinal, lo que daría lugar a una marcada reducción de la absorción del ketoconazol. Se debe advertir a los pacientes que tomen estos fármacos como mínimo dos horas después de la administración de ketoconazol.
- glucocorticoides, corticotropina y haloperidol: a largo plazo, el uso simultáneo puede ocasionar aumento de la presión intraocular. Además, puede disminuir la eficacia del haloperidol como antipsicótico en pacientes esquizofrénicos.
- ciclopropano: la administración simultánea con este anestésico puede desencadenar arritmias ventriculares.
- metoclopramida, cisaprida y domperidona: el uso simultáneo con atropina puede antagonizar los efectos sobre la motilidad intestinal de la metoclopramida.
- cloruro potásico: puede aumentar la gravedad de las lesiones gastrointestinales inducidas por el cloruro potásico.
- analgésicos opiáceos: puede producir un aumento del riesgo de estreñimiento severo, lo que puede dar lugar a íleon paralítico y/o retención urinaria.
- antiparkinsonianos anticolinérgicos: al retrasar la evacuación gástrica, aumenta la degradación de la levodopa en el estómago y disminuye su eficacia.
- tranquilizantes mayores, tipo fenotizainas: poseen acción anticolinérgica que puede sumarse al efecto producido por la atropina.
- antidepresivos pertenecientes a dos grupos: a) antidepresivos tricíclicos que poseen acción anticolinérgica; b) inhibidores de la monoaminooxidasa, que pueden reforzar la acción de la atropina.
- antiarrítmicos (quinidina y procainimida): cuyos efectos anticolinérgicos pueden sumarse.
- con fármacos que precisan tiempos prolongados de disolución en el tracto gastrointestinal, por ejemplo, la digoxina, puede facilitar su absorción.

El tratamiento con atropina produce sequedad bucal, por lo que puede interferir en la absorción medicamentos de administración bucodispersables y sublinguales.

Interferencias en el diagnóstico:

- Prueba de secreción gástrica: puede antagonizar el efecto de la pentagastrina y de la histamina en la evaluación de la secreción ácida gástrica. No se recomienda la administración de antimuscarínicos durante las 24 horas anteriores a la prueba.
- Prueba de excreción de fenosulfoftaleína (PSP), la atropina utiliza el mismo mecanismo tubular de secreción que la PSP, produciendo una disminución de la secreción urinaria de PSP

13. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUIMICA	SISTEMA ORGANICO	GRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO QUIMICO
A03BA01	ATROPINA	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO	AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS FUNCIONALES DEL ESTOMAGO E INTESTINO	BELLADONA Y DERIVADOS	ALCALOIDES DE LA BELLADONA

14. DATOS FARMACEUTICOS / SEGURIDAD QUIMICA

14.1. MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

La Manufactura del producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación asépticas, procedimientos operativos e instructivos de fabricación, envase y empaque. El producto es estable físico-química y microbiológicamente durante su periodo de vida útil.

14.2. CONDICIONES DE MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE

Al producto debe manipularse como material frágil y delicado, debe ser embalado en cajas de cartón resistentes, no debe colocarse sobrepeso a las cajas

14.3. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO (TEMPERATURA, HUMEDAD RELATIVA)

El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y el calor, humedad relativa inferior a 80%

14.4. TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO:

Debe ser manejado como desecho peligroso, entregado a un tercero autorizado por La Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición.

La disposición de los residuos de los productos terminados provenientes de: **Medicamentos vencidos, Medicamentos próximos al vencimiento o Productos deteriorados o descontinuados**, se lleva a cabo a través de un tercero autorizado.

El tratamiento utilizado por la compañía contratada corresponde a Coincineración o Coprocesamiento; Este tratamiento consiste en la trituración mecánica de los residuos en molinos, donde pierden totalmente sus características y propiedades físico químicas iniciales y se convierten en un residuo granulado.

Los residuos resultantes de este proceso son homogenizados y posteriormente ingresados en un horno de producción de cemento, estos residuos son tratados por tratamiento térmico a altas temperaturas (900-2.200°C) lo cual permite disponerlos de forma final y segura, sin generación de nuevos residuos ya que el proceso no deja cenizas, es amigable con el medio ambiente, disminuye la huella de carbono y también se asegura un riguroso control de calidad en cada fase del proceso, garantizando el cumplimiento de estándares internacionales de emisiones.

15. IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS

15.1. RIESGOS PARA LA SALUD PRIMEROS AUXILIOS

Retirar del sitio de exposición: quitar la ropa contaminada: personas que desarrollan seria hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) deben recibir inmediata atención médica.

- INHALACIÓN: El medicamento es una solución acuosa, por lo tanto, no debe existir riesgo, sin embargo, si alguna persona muestra sensibilidad debe ser trasladada a un sitio ventilado
- OJOS: Puede causar irritación, dilatación de la pupila, es rápidamente absorbido a través de los ojos. Puede ocurrir toxicidad. Lavar con abundante cantidad de agua durante 15 minutos.
- PIEL: Puede causar irritación y puede ser absorbido a través de la piel intacta. Lavar con abundante agua
- INGESTIÓN: Puede causar irritación y toxicidad. Lavar la boca con abundante agua

15.2. PRIMEROS AUXILIOS

Retirar del sitio de exposición: quitar la ropa contaminada: personas que desarrollan seria hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) deben recibir inmediata atención medica

15.3. TRATAMIENTO POR SOBREDOSIS:

Se recomienda para la sobredosis de anticolinérgico lo siguiente:

- Inducir el vómito o realizar lavado gástrico con una solución de Ácido tánico al 4%
- Para revertir los síntomas colinérgicos, administrar lentamente Fisostigmina IV en dosis de 0.5 a 2 mg, a una

velocidad que no exceda 1 mg por minuto; Puede repetirse la dosis de 1 a 4 mg si es necesario. También puede administrarse Neostigmina Metilsulfato IM en dosis de 0.5 a 1 mg, repetir cada 2 a 3 horas.

- Administrar solución acuosa de carbón activado
- Para el control emocional de delirio, administrar pequeñas cantidades de Barbituratos (100 mg de Tiopental sódico) o Benzodiazepina o infusión rectal de solución al 2% de Hidrato de Cloral.
- Para restablecer la presión arterial, dar infusión de Norepinefrina Bitartrato o Metaraminol
- Asegurar la adecuada hidratación y tratamiento sintomático si es necesario.

15.4. MEDIDAS CONTRAINCENDIOS

- MEDIOS DE EXTINCIÓN: Utilizar extintor multi-propósito
- RIESGOS DE EXPLOSIÓN Y FUEGO: Este material es considerado no combustible.
- PROCEDIMIENTO CONTRAINCENDIOS: Como todos los incendios evacuar al personal a un área segura. Ante la amenaza de fuego use equipo de respiración personal y ropa protectora.

15.5. ALMACENAMIENTO, DERRAMES Y MEDIDAS DE DISPOSICIÓN

- ALMACENAMIENTO: El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y el calor, humedad relativa inferior a 80%
- RESPUESTA ANTE DERRAME: Utilizar protección respiratoria aprobada, guantes de caucho y ropa protectora. Recoger el material utilizando paños o toallas adsorbentes. Sitúe el material recolectado en un recipiente apropiadamente, identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacíos

15.6. PROTECCIÓN PERSONAL

- PROTECCIÓN RESPIRATORIA: Utilizar mascara anti-vapores
- VENTILACIÓN: Adecuada
- GUANTES: Caucho
- PROTECCIÓN PARA LOS OJOS: Gafas de seguridad
- ROPA PROTECTORA: Adecuada para proteger la piel.

15.7. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

- TOXICIDAD AGUDA: Bajo nivel de toxicidad aguda

15.8. INFORMACIÓN SOBRE LA ECOLOGÍA

ECOTOXICIDAD: No se ha identificado estudios relevantes; sin embargo, evitar que el producto entre en contacto con el agua potable, aguas residuales y suelo

16. FABRICANTE:	**17. VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO:**
LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA SAS	3 AÑOS A PARTIR DE SU FECHA DE FABRICACIÓN
18. FECHA DE VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	**19. No. REGISTRO SANITARIO:**
31-12-2023	INVIMA 2018M-0002942-R2

CONTROL DE CAMBIOS

Versión Anterior	Fecha de Publicación de versión anterior	Cambios
N.A.	N.A.	• Creación de documento, remplaza la Ficha Técnica PRI-052-FT-004

NEXTPHARMA	**FORMATO**	CODIGO	F01-DT-003
		VERSION	O2
		FECHA DE EMISION	06/nov/19
	FICHA TECNICA	FECHA DE REVISON	06/nov/21

INFORMACION GENERAL		
NOMBRE DEL PRODUCTO		**AZATIOPRINA 50 mg TABLETAS**
Código de la ficha técnica		**FT-002**
Tipo de Producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Numero**	INVIMA 2015M-0011719-R1
	Vigencia	05 de Enero de 2021
	Titular	RPG LIFE SCIENCES LIMITED
	Fabricante	RPG LIFE SCIENCES LIMITED
	Importador	NEXT PHARMA SOURCING SAS
Composición Cuali-Cuantitativa	**Principio Activo**	AZATIOPRINA
	Concentración	Cada tableta contiene 50 mg
Forma Farmaceutica		Tableta con o sin recubrir
Presentaciones comerciales		Caja por 100 tabletas
Indicaciones / uso Terapeutico		Prevención del rechazo en trasplante de órganos. Enfermedades autoinmunes, artritis reumatoidea grave, lupus eritomatoso sistémico.
Posologia		Según prescripción médica
Contraindicaciones y Advertencias **(Incluye Interacciones y Reacciones adversas si aplica)**		**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes. No formular si el paciente no está monitoreado durante la terapia. Se sugieren recuentos sanguíneos semanales completos, incluido de plaquetas, durante las primeras 8 semanas. Riesgo de aparición de cáncer de linfoma hepato-esplenico de células t. debe considerarse la relación riesgo/beneficio especialmente durante el primer trimestre de embarazo y en la lactancia. No se recomienda en mujeres embarazadas que padezcan artritis reumatoide. Las **Contraindicaciones** y **Advertencia**s se encuentran descritas en el registro sanitario, asi como el inserto que tiene el medicamento.

NEXTPHARMA LABORATORIOS	**FORMATO**	CODIGO	F01-DT-003
		VERSION	O2
	FICHA TECNICA	FECHA DE EMISION	06/nov/19
		FECHA DE REVISON	06/nov/21

INFORMACION GENERAL	
Via / Forma de Administración	Oral
Tiempo de Vida Util	3 Años a partir de la fecha de fabricación
Condicion de Venta	Venta bajo fórmula médica
Condiciones de Almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior de 30°C en su envase y empaque original
CUM	20023909-1
ATC	L04AX01
Codigo de Barras	8908001535021

HISTORIAL DE CAMBIO	
VERSION	**DESCRIPCION DEL CAMBIO**
O1	Creación del documento
O2	Se modifica la vida util del producto de acuerdo a lo aprobado por el Invima

Elaborado por	**Aprobado por**
FIRMA	FIRMA
CARGO: ASISTENTE TECNICA 04 Septiembre 2020	CARGO: DIRECTORA TECNICA 04 Septiembre 2020

FICHA TÉCNICA AZUL DE METILENO (BLUCAN)

INYECTABLE USP

1% p/v (10 mg/ml)

COMPOSICIÓN

Cada ml contiene:

Azul de metileno USP..... 10 mg

Agua para inyección USP..... c.s.p.

Ph ajustado con ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio cuando es necesario.

PRECAUCIONES

Niños menores de 3 meses (más susceptibles a la metahemoglobinemia por altas dosis de metiltioninio), intoxicaciones por cloratos (reduce la eficacia del metiltioninio), deficiencia de G6PD. Metahemoglobinemia debida al tratamiento con nitrito de sodio por intoxicaciones con cianuro. La oximetría de pulso puede dar valores erróneos de la saturación de oxígeno.

EFECTOS SECUNDARIOS

Dolor abdominal, agitación, ansiedad, arritmia, coloración azul-verdosa de las heces, piel y orina, dolor en el pecho, confusión, mareos, disnea, fiebre, anemia hemolítica, dolor de cabeza, hiperbilirrubinemia (en niños), hipertensión, hipotensión metahemoglobinémica, midriasis, náuseas, sudoración, taquipnea, temblor y vómito.

EMBARAZO

No hay información disponible, pero es probable que el riesgo sea significativamente mayor para el feto de una metahemoglobinemia no tratada que el riesgo del tratamiento.

LACTANCIA MATERNA

El fabricante aconseja evitar la lactancia materna hasta 6 días después de la administración del medicamento – No hay información disponible al respecto.

INSUFICIENCIA RENAL

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa; la dosis puede ser reducida.

INSTRUCCIONES PARA SU ADMINISTRACIÓN

➢ Para inyección intravenosa en niños, puede ser diluida con dextrosa 5% para disminuir el dolor en el sitio de aplicación; no es compatible con cloruro de sodio 0.9%.

INDICACIONES Y DOSIS

Metahemoglobinemia inducida por drogas o químicos

➢ **Aplicar vía intravenosa lenta**

➢ **Niños de 3 meses a 17 años:** Inicialmente 1-2 mg/Kg, luego 1-2 mg/Kg después de 30 – 60 minutos si es necesario, debe administrarse durante 5 minutos. Si se requieren dosis adicionales se deben administrar hasta 7 mg/Kg por sesión.

➢ **Adultos:** Inicialmente 1-2 mg/Kg, luego 1-2 mg/Kg después de 30 – 60 minutos si es necesario, debe administrarse durante 5 minutos. Si se requieren dosis adicionales se deben administrar hasta 7 mg/Kg por sesión en pacientes con metahemoglobinemia inducida por anilina o dapsona.

➢ Aplicar vía intravenosa lenta

➢ **Niños de 3 meses a 17 años:** Inicialmente 1-2 mg/Kg, luego 1-2 mg/Kg después de 30-60 minutos si es necesario, debe administrarse durante 5 minutos. Si se requieren dosis adicionales se deben administrar hasta 4 mg/Kg por sesión.

➢ **Adultos:** Inicialmente 1-2 mg/Kg, luego 1-2 mg/Kg después de 30–60 minutos si es necesario, debe administrarse durante 5 minutos. Si se requieren dosis adicionales se deben administrar hasta 4 mg/Kg por sesión.

Almacenamiento:

Almacene a una temperatura que no exceda los 25°C

Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Mantener la ampolla en su empaque original.

Precauciones:

No refrigerar o congelar.

La solución restante de ampollas abiertas debe desecharse.

Solo debe utilizarse para monodosis.

Si observa partículas dentro de la inyección, favor no utilizar y reemplazar por otra.

PRESENTACION

1 x 5 ampollas de 10 ml en bandejas plásticas y protegidas en cartón impreso.

Importado por: HOLLAND GROUP SAS
Cra. 100 No. 16 - 321
Jardin Central Business Center.
Ofic. 1104
PBX: (57) (602) 3995735
CALI. VALLE DEL CAUCA

Elaborado por:
OSCAR REMEDIES PVT LTD.
Para: AMERICAN REMEDIES HEALTHCARE PVT. LTD.
Gala No. T-18, Ground Floor, Jai Matadi
Compound, Khaler, Bhiwandi, Mumbai. 41302. INDIA.

FICHA TÉCNICA

Spastifen® (Baclofeno 10mg)

FECHA DE ELABORACIÓN: 19/01/2022 FECHA DE REVISIÓN: 20/01/2022

SECCIÓN Nº1: Identificación del producto	
1.1. Identificación	
Nombre Comercial del Producto	Spastifen® (Baclofeno 10mg)
Presentación Comercial	Caja con tres blíster para un total de 30 tabletas con Spastifen®.
Titular del Registro Sanitario	ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA SAS
Dirección del Titular del Registro	Calle 127 #16a-76 Oficina 303 Edificio Manhattan center Bogotá D.C.
Teléfono del Titular del Registro	1-7033107 Bogotá D.C.
Número del Registro Sanitario	INVIMA 2017M-0017712
Vigencia del Registro Sanitario	04/07/2022
CUM:	20081314-1
Código ATC:	M03BX01
1.2. Resumen usos	
Uso recomendado del producto	Spastifen® está indicado en el tratamiento sintomatológico de la espasticidad producida por lesiones en la medula o enfermedades degenerativas como la esclerosis múltiple.
Restricciones generales	Prescrito con formula facultativa de un profesional idóneo.
1.3. Datos del proveedor	
Laboratorios Fabricantes	Nombre: Incepta Pharmaceuticals Limited.
	Dirección/País: Dewan Iris-Road, Bara, Zirabo, Savar, Dhaka – Bangladesh.
	Teléfono: (+88 02) 7792502-6 / (+88 02) 7792507.
Laboratorio acondicionador	No aplica
1.4. Contacto de emergencia	Gestor.regulatorios2@advancescientificgroup.com (571) 7033107 – 7031907 – (57)3005304075
1.5. Identificación del producto	

FICHA TÉCNICA

Spastifen® (Baclofeno 10mg)

FECHA DE ELABORACIÓN: 19/01/2022 FECHA DE REVISIÓN: 20/01/2022

SECCIÓN Nº2: Información relativa al uso.		
2.1. Posología		
Indicación	Dosis recomendada.	Vía de administración
Espasticidad.	Desde 5mg/8h hasta 20mg/6h.	Oral.
2.2. Farmacodinamia		
Mecanismo de acción	La evidencia muestra que el Baclofeno es un inhibidor de los reflejos sinápticos a nivel espinal, derivado de su estructura análoga al ácido gamma-amino butírico.	
2.3. Farmacocinética		
Absorción	• Tiempo para concentración máxima: 45 a 120 minutos. • Biodisponibilidad: Cercana al 100% • Efectos de los alimentos: Diminución insignificante.	
Distribución	• Unión a proteínas plasmáticas: Nula • Volumen de distribución: Promedio de 59,1 L	
Metabolismo	• Metabolismo a nivel renal en pequeña proporción.	
Eliminación	• Excreción renal: del 68% al 85% inalterado. • Tiempo de vida media: ▪ Adulto promedio: Entre 5,0 a 5,7 horas. ▪ Adulto con insuficiencia renal: Entre 7,8 a 14,1 horas.	
2.4. Consideraciones especiales		
Adultos mayores	Use las dosis más baja e incremente gradualmente.	
Población pediátrica	No administrar en pacientes menores a 12 años.	
Función renal alterada	Considere una disminución de la dosis según el nivel de alteración como: • TFG entre 50 y 80 mL/min: Reducir en un tercio la dosis. • TFG entre 30 y 50 mL/min: Reducir a la mitad la dosis. • TFG inferior a 30 mL/min: Reducir dos tercios la dosis.	
Otros	Se puede generar tolerancia al principio activo después de 4 semanas de administrado.	

NOTA:

- ***La dosis puede ser incrementada de acuerdo a la respuesta del paciente hasta un máximo de 80 mg.***
- ***Tableta ranurable en caso de requerir una dosis menor a 10mg.***
- ***El coma, la flacidez y la ausencia de reflejos pueden persistir durante más de 5 días después de una sobredosis grave y no deben confundirse con muerte cerebral***

FICHA TÉCNICA

Spastifen® (Baclofeno 10mg)

FECHA DE ELABORACIÓN: 19/01/2022 FECHA DE REVISIÓN: 20/01/2022

SECCIÓN Nº3: Seguridad clínica en uso.	
3.1. Contraindicaciones	Hipersensibilidad al Baclofeno
3.2. Reacciones adversas	
Muy común	No reportadas.
Común	Hipotensión, constipación, nauseas, dolor de cabeza, somnolencia, mareo, complicaciones renales.
Poco común	Fatiga y astenia.
Raro	Vómito, neumonía y convulsiones
Muy raro	Coma y meningitis aséptica.
NOTA: Frecuencia basada en reglas de las guías para las características de productos de la EMA.	
3.3. Interacciones medicamentosas	• Contraindicados: No reportadas. • Mayores: Opioides, benzodiacepinas, barbitúricos, derivados del cannabis, antihistamínicos, gabapentinoides, entre otros depresores del sistema nerviosos central. • Moderados: No reportadas. • Menores: Doxepina, Protriptil, Desipramina, Amitriptilina y Trimpramina.
3.4. Condiciones especiales	• El uso concomitante con alcohol u otros depresores del SNC puede representar un efecto aditivo que debe ser vigilado de manera estrecha, este efecto puede ser positivo en pacientes con trastornos no respondedores. • Monitoree de cerca pacientes con patologías psiquiátricas. • Se han producido alucinaciones y convulsiones, alteraciones del estado mental, espasticidad de rebote y rigidez muscular con la retirada brusca. A excepción de reacciones adversas serias, la dosis debe reducirse gradualmente hasta suspender el medicamento.
3.5. Fertilidad y lactancia	• Lactancia y embarazo: En pacientes gestantes se puede generar un síndrome de abstinencia en el neonato representado con temblores, nerviosismo y/o convulsiones. Se recomienda la reducción paulatina en medio del embarazo de ser posible hasta la suspensión del tratamiento. Se conoce que baclofeno se excreta por leche materna, por lo que la lactancia debe suspenderse durante tratamiento. • Fertilidad: No se han reportado alteraciones significativas.

FICHA TÉCNICA

Spastifen® (Baclofeno 10mg)

FECHA DE ELABORACIÓN: 19/01/2022 FECHA DE REVISIÓN: 20/01/2022

SECCIÓN Nº4: Composición/información de los componentes	
4.1. Sustancia	
Nombre común	Número CAS
Baclofeno	1134-47-0
Sílice coloidal anhídrida	7631-86-9
Celulosa micro cristalina	9004-34-6
Estearato de magnesio	57-11-4
Povidona	25655-41-8
Almidón de trigo	9005-25-8

SECCIÓN Nº5: Medidas de Primeros Auxilios.	
5.1. Vías de exposición	
Inhalación:	No reportados
Ocular:	No reportados
Cutáneo	No se ha reportado ningún efecto colateral, sin embargo ante la aparición de reacciones cutáneas acérquese al centro de salud inmediatamente.
Ingestión	Remita la víctima al centro de salud más cercano.
5.2. Síntomas	
La ingestión de más de 200 mg generalmente produce una toxicidad significativa en adultos sanos, que incluye convulsiones, coma, delirio y la necesidad de ventilación mecánica. Puede ocurrir depresión respiratoria y del SNC después de 50 mg en ancianos.	
5.3. Tratamiento inmediato	
No se recomienda el uso de ningún agente descontaminante previo a la evaluación intrahospitalario.	
5.4. Tratamiento básico	
La mayoría de las exposiciones al Baclofeno requieren solo atención de apoyo, en caso de agitación o estatus convulsivo se recomienda el uso de benzodiacepinas como tratamiento.	
5.5. Tratamiento avanzado	
Después de la evaluación intrahospitalaria se recomienda: • Tratar las convulsiones con benzodiacepinas. • Tratar la hipotensión con líquidos y presores, si es necesario. • Manejar la vía aérea en pacientes con depresión del SNC o convulsiones recurrentes.	

Spastifen® (Baclofeno 10mg)

FECHA DE ELABORACIÓN: 19/01/2022 FECHA DE REVISIÓN: 20/01/2022

SECCIÓN Nº6: Manipulación, Almacenamiento y Administración.	
6.1. Manipulación segura	
Tableta	Administre la tableta con o sin alimentos, y con abundante agua.
6.2. Condiciones de almacenamiento seguras	
Tableta	Se recomienda almacenar la caja en lugares a temperaturas inferiores a 30 °C manteniendo las unidades en el blíster sellado previo a su uso.

SECCIÓN Nº7: Estabilidad y reactividad.	
7.1. Reactividad	Reactivo a agentes reductores, ácidos carboxílicos, aminas, fosfinas, piridinas y a haluros de alquilo.
7.2. Productos de degradación peligrosos	No reportados.
7.3. Posibilidad de reacciones peligrosas	Reacciones exotérmicas por neutralización de amina.
7.4. Factores ambientales peligrosos	Agentes reductores.
NOTA: Información solo correspondiente al principio activo.	
7.6. Periodo de Validez	
Tabletas	Forma farmacéutica válida hasta por 24 meses desde su fecha de fabricación.

SECCIÓN Nº8: Propiedades Físicas y Químicas del IFA.	
8.1. Estado físico	Solido.
8.2. Color	Blanco.
8.3. Olor	Inodoro.
8.4. Solubilidad	Insoluble en agua.
8.5. Arreglo sólido	Amorfo no reportado.

Spastifen® (Baclofeno 10mg)

FECHA DE ELABORACIÓN: 19/01/2022 FECHA DE REVISIÓN: 20/01/2022

SECCIÓN Nº9: Información relativa de a la eliminación de los productos.
En caso de vencimiento o avería se recomienda tramitar la destrucción ante la corporación afiliada en el centro de salud donde se administra el stock del producto. Todo acorde a la resolución 0371 del 2009 del Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial.

SECCIÓN Nº10: Información Reglamentaria
"Venta únicamente bajo prescripción médica y administración bajo monitoreo intrahospitalario".

Elaborado por:

QF- Nicolás Currea Carrillo – 19/01/2022

Revisado por:

QF- Liz Marelvi Sánchez - 20/01/2022

Aprobado por:

DTQF-Gustavo Buitrago – 20/01/2022

Chalver Laboratorios	ANEXO FICHA TECNICA DE PRODUCTO NABUMEX INHALADOR 250 MCG					ANEXO DT-024
FECHA DE APROBACIÓN	2023-09-27	FECHA EFECTIVA	2023-09-27	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN	2026-09-26	VERSION: 01 PAGINA 1 DE 2

INFORMACION GENERAL		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-0002366-R2	
NOMBRE COMERCIAL	NABUMEX INHALADOR 250 MCG	
FORMA FARMACÉUTICA	SOLUCION PARA INHALACION	
PRINCIPIO ACTIVO Y CONCENTRACION	BECLOMETASONA DIPROPIONATO 250,0 MCG/ DOSIS	
CUM	19935124	
VIGENCIA REGISTRO	VIGENTE	
VIDA UTIL	3 AÑOS	
TITULAR	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	
CONDICION DE VENTA	CON FORMULA	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Inhalatorio	
INDICACIONES	Manejo profiláctico del asma severa - asma crónica severa.	
PRESENTACIONES COMERCIALES	Caja por 1 frasco de aluminio para aerosol por 10ml, valvula dosificadora de 20mm por 50mcl, pulsador plastico con tapa de pvc	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	ESPECIFICACIONES
ASPECTO	Solución homogénea, incolora y libre de partículas extrañas.
IDENTIFICACION	TEST A. IR: El espectro IR de la muestra exhibe las mismas bandas características que las del estándar de referencia de Beclometasona Dipropionato, preparado en las mismas condiciones.
	TEST B: HPLC El pico principal obtenido en el cromatograma de la solucion test corresponden en tiempo de retención al obtenido en el cromatograma de la solucion estandar, preparada en las mismas condiciones.
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma de la solución 1 no es más intensa que la obtenida en el cromatograma de la solución 2 (2,0 %), no más de una de las manchas, es más intensa que la obtenida en el cromatograma de la solución 3 (1%), no mas de dos manchas, es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma de la solución 4 (0,5%).
UNIFORMIDAD DE LA DOSIS LIBERADA	El producto cumple la uniformidad de dosis si los valores obtenidos están entre el 75,0 % y el 125,0 % del valor medio ó si 9 de los valores están entre el 75,0 %y el 125,0 % y todos están comprendidos entre el 65,0 % y el 135,0 %. Si dos o tres valores están fuera del intervalo entre el 75,0 % y el 125,0 %, se repite el ensayo con 20 unidades más. De los 30 valores encontrados no más de tres pueden estar fuera del intervalo comprendido entre el 75,0 % y el 125,0 % y ninguno puede estar fuera del intervalo comprendido entre el 65,0 % y el 135,0 %.
NUMERO DE DOSIS LIBERADAS POR AEROSOL	Cada envase de aerosol proporciona mínimo 200 dosis del preparado aerosol.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	**ESPECIFICACIONES**
PRUEBA DE ESTANQUEIDAD	**La pérdida de peso promedio para los aerosoles no debe ser mayor a 525,0 mg/año y ninguno debe tener una pérdida mayor a 750,0 mg/año.** **Si un frasco tiene una pérdida mayor a 750,0 mg/año, pero no mayor a 1,1 g /año, entonces se debe determinar la pérdida de peso con otros 24 frascos de aerosol. No más de dos frascos de la muestra total debe tener una pérdida de peso mayor a 750,0 mg/ año y ninguno de ellos debe tener una perdida mayor a 1,1 g/ año.**
VALORACION PRINCIPIO ACTIVO	**Beclometasona Dipropionato: 250,0 µg/dosis** **Limites: 200,0 µg/dosis - 300,0 µg/dosis (80,0 % - 120,0 %)**
ANALISIS MICROBIOLOGICO	**Recuento total de microorganimos aerobios:** **≤ 2 x 10^2 ufc/mL**
	Recuento de total de mohos y levaduras: **≤ 20 ufc/mL**
	Microorganismos específicos: **Ausencia de Pseudomonas aeruginosa (1 mL).** **Ausencia de Staphylococcus aureus (1 mL).** **Ausencia de Bacterias gram-negativas tolerantes a la bilis (1 mL).**

CONDICIONES TECNICAS	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	**Almacenar a temperatura inferior a 30°c, en su envase y empaque original.**
OFICIAL EN	**BP - INTERNA**
PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACION	**Mantener lejos de fuentes de ignicion. Su envase NO DEBE PERFORARSE. Una perforación en el envase provoca cambios de presión pudiendo explotar y causar lesiones. En cuanto a gestión de residuos generados internamente estos son llevados a incineración y posterior disposición final en celdas de seguridad. La empresa responsable entrega acta de disposición, la cual cuenta con Licencia Ambiental.**



QF MARLEN RIOS OLAYA

Direccion Tecnica

Laboratorios Chalver de Colombia S.A.S.

Chalver Laboratorios	ANEXO FICHA TECNICA DE PRODUCTO NABUMEX INHALADOR					ANEXO DT-024
FECHA DE APROBACIÓN	2023-09-27	FECHA EFECTIVA	2023-09-27	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN	2026-09-26	VERSION: 01
						PAGINA 1 DE 2

INFORMACION GENERAL		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2020M-0002360-R2	
NOMBRE COMERCIAL	NABUMEX INHALADOR	
FORMA FARMACÉUTICA	SOLUCION PARA INHALACION	
PRINCIPIO ACTIVO Y CONCENTRACION	DIPROPIONATO DE BECLOMETASONA 50 MCG/ DOSIS	
CUM	19935759	
VIGENCIA REGISTRO	VIGENTE	
VIDA UTIL	2 AÑOS	
TITULAR	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	
CONDICION DE VENTA	CON FORMULA	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Inhalatorio	
INDICACIONES	Manejo profiláctico del asma severa - asma crónica severa.	
PRESENTACIONES COMERCIALES	Caja por 1 frasco de aluminio por 10 ml con válvula dosificadora de 20 mm por 50 mcl y pulsador plástico de pvc.	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	ESPECIFICACIONES
ASPECTO	Solución homogénea, incolora y libre de partículas extrañas.
IDENTIFICACION	TEST A. IR: El espectro IR de la muestra exhibe las mismas bandas características que las del estándar de referencia de Beclometasona Dipropionato, preparado en las mismas condiciones.
	TEST B: HPLC El pico principal obtenido en el cromatograma de la solución test corresponden en tiempo de retención al obtenido en el cromatograma de la solución estándar, preparada en las mismas condiciones.
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Cualquier mancha secundaria obtenida en el cromatograma de la solución 1 no es más intensa que la obtenida en el cromatograma de la solución 2 (2,0 %), no más de una de las manchas, es más intensa que la obtenida en el cromatograma de la solución 3 (1%), y no mas de dos manchas, es más intensa que la mancha obtenida en el cromatograma de la solución 4 (0,5%).
UNIFORMIDAD DE LA DOSIS LIBERADA	El producto cumple la uniformidad de dosis si los valores obtenidos están entre el 75,0 % y el 125,0 % del valor medio ó si 9 de los valores están entre el 75,0 %y el 125,0 % y todos están comprendidos entre el 65,0 % y el 135,0 %. Si dos o tres valores están fuera del intervalo entre el 75,0 % y el 125,0 %, se repite el ensayo con 20 unidades más. De los 30 valores encontrados no más de tres pueden estar fuera del intervalo comprendido entre el 75,0 % y el 125,0 % y ninguno puede estar fuera del intervalo comprendido entre el 65,0 % y el 135,0 %.
NÚMERO DE DOSIS LIBERADAS POR AEROSOL	Cada envase aerosol proporciona mínimo 200 dosis del preparado aerosol.
PRUEBA DE ESTANQUEIDAD	La pérdida de peso promedio para los aerosoles no debe ser mayor a 525,0 mg/año y ninguno debe tener una pérdida mayor a 750,0 mg/año. Si un frasco tiene una pérdida mayor a 750,0 mg/año pero no mayor a 1,1 g /año, entonces se debe determinar la pérdida de peso con otros 24 frascos de aerosol. No más de dos frascos de la muestra total debe tener una pérdida de peso mayor a 750,0 mg/ año y ninguno de ellos debe tener una perdida mayor a 1,1 g/ año.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	**ESPECIFICACIONES**
VALORACION PRINCIPIO ACTIVO	Beclometasona Dipropionato: 50,0 µg /dosis Límites: 40,0 µg /dosis - 60,0 µg/dosis (80,0 % -120,0 %)
ANÁLISIS MICROBIOLOGICO	Recuento total de microorganimos aerobios: ≤ 2 x 10^2 ufc/mL
	Recuento de total de mohos y levaduras: ≤ 20 ufc/mL
	Microorganismos específicos: Ausencia de Pseudomonas aeruginosa (1 mL). Ausencia de Staphylococcus aureus (1 mL). Ausencia de Bacterias gram-negativas tolerantes a la bilis (1 mL).

CONDICIONES TECNICAS	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior a 30°c, en su envase y empaque original.
OFICIAL EN	BP - INTERNA
PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACION	Mantener lejos de fuentes de ignicion. Su envase NO DEBE PERFORARSE. Una perforación en el envase provoca cambios de presión pudiendo explotar y causar lesiones. En cuanto a gestión de residuos generados internamente estos son llevados a incineración y posterior disposición final en celdas de seguridad. La empresa responsable entrega acta de disposición, la cual cuenta con Licencia Ambiental.



QF MARLEN RIOS OLAYA

Direccion Tecnica

Laboratorios Chalver de Colombia S.A.S.

INDICACIONES:
Procedimientos oftálmicos en los cuales se requiere una anestesia tópica rápido y de corta duración.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:
Hipersensibilidad al medicamento, el preservante Cloruro de Benzalconio puede depositarse en los lentes de contacto blandos, deben colocarse 15 minutos después de la aplicación del fármaco.

USO TRAS APERTURA:
Una vez abierto el producto utilice por 28 días y deseche el líquido sobrante.

POSOLOGÍA:
Según criterio del médico.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Almacenar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase y empaque originales.

REGISTRO SANITARIO NO:
INVIMA 2022M-011419-R4

TITULAR:
OFTALMOQUIMICA S.A.

TIEMPO DE VIDA ÚTIL:
Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.

CONTROL DE CAMBIOS:

Revisión 002. Actualización por vigencia del documento, y por producto en trámite de renovación.

Revisión 003. Actualización por modificación de registro sanitario.

HeleroCM
OFTALMOQUIMICA
APROBADO

Oftalmo Química S.A.	FICHA TÉCNICA OQ – SEINA	
CÓD.: ESP. – 104 REVISIÓN: 004	F. APLICACIÓN: 10/2022 F. REVISIÓN: 10/2025	PAGINA 1 DE 2

BENOXINATO CLORHIDRATO 4.0 mg.

NOMBRE COMERCIAL:
OQ-Seina ®

COMPOSICIÓN:
Cada mL (25 gotas) contiene Benoxinato Clorhidrato 4.0 mg.



PRESENTACIÓN:
Caja con un frasco gotero de PEBD blanco x 15mL provisto de su respectiva subtapa capilar en Alathon color natural y tapa con anillo en polipropileno blanca.

EMPAQUE:
Caja con frasco gotero.

FORMA FARMACÉUTICA:
Solución oftálmica.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:
Oftálmica.

HelenaCM
OFTALMOQUÍMICA
APROBADO

Eurofarma
Ampliando horizontes

FICHA TECNICA DE PRODUCTO	
1. NOMBRE DEL PRODUCTO	**HISTIVERT 16mg**
2. ACTIVO Y CONCENTRACIÓN	Diclorhidrato de Betahistina 16mg
3. FORMA FARMACEUTICA	Tableta
4. PRESENTACIONES COMERCIALES	**Comercial:** Caja por 10, 15, 20, 30 y 60 tabletas en blíster aluminio/PVC – PVDC. **Muestras médicas:** Caja por 10 y 15 tabletas en blíster de aluminio/PVC–PVDC.
5. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2014M-0015411
6. VIDA UTIL	24 meses
7. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	26/12/2019
8.TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	Eurofarma Colombia S.A.S.
9. FABRICANTE	Eurofarma Laboratorios S.A., Brasil
10. IMPORTADOR / COMERCIALIZADOR	Eurofarma Colombia S.A.S.
11. INDICACIÓN	Vértigo, síndrome de meniere y condiciones vertiginosas correlacionadas.
12. CODIGO CUM	
Caja por 10 tabletas en un blíster de aluminio / PVC –PVDC.	020068917-01
Caja por 15 tabletas en un blíster de aluminio / PVC –PVDC.	020068917-02
Caja por 20 tabletas en 2 blíster de aluminio/ PVC -PVDC (blíster por 10 tabletas).	020068917-03
Caja por 30 tabletas en 3 blíster de aluminio/PVC-PVDC (blíster por 10 tabletas).	020068917-04
Caja por 60 tabletas en 4 blíster de aluminio/PVC-PVDC (blíster por 15 tabletas).	020068917-05
Caja por 10 tabletas en un blíster de aluminio / PVC-PVDC.	020068917-06
Caja por 15 tabletas en un blíster de aluminio / PVC -PVDC.	020068917-07
13. CODIGO ATC	N07CA01
14. GRUPO TERAPÉUTICO	Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso.
15. CONDICION DE VENTA	Con formula facultativa
16. FRANJAS ESPECIALES	Ninguna
17. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	
Almacenar a temperatura inferior a 30°C	
Fecha de emisión: 01 de Junio de 2015	

Ana Emilsen Mora
Directora Técnica

REVISION : **4**

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
BETAMETASONA 0.05% CREMA

CÓDIGO REGISTRO : 2,014

FECHA EMISION: 18/Feb/2013

INFORMACIÓN GENERAL

NOMBRE EQUIVALENTE GENERICO	:	BETAMETASONA DIPROPIONATO EQUIVALENTE A BETAMETASONA 0.05% CREMA
REGISTRO SANITARIO	:	INVIMA 2009M-0009231
CLASE DE PRODUCTO	:	Medicamento
PAIS	:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	:	26/Feb/2019
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	:	AMERICAN GENERICS S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2	:	N/A
TIPO REGISTRO	:	Fabricar y Vender
FABRICANTE AUTORIZADO	:	LAFRANCOL S.A.S.
CONDICIÓN DE VENTA	:	Venta Formula Médica
CLASIFICACION ESPECIAL	:	MEDICAMENTO ESENCIAL (SI) MEDICAMENTO DE CONTROL ESPECIAL (NO)

INFORMACIÓN FARMACEUTICA

FORMA FARMACEUTICA	:	CREMA TOPICA
VIDA UTIL	:	2 Años a partir de la fecha de fabricación
CONDICIONES ALMACENAMIENTO	:	Almacénese en sitio fresco y seco a menos de 30℃. Manténgase fuera del alcance de los niños.
INSTRUCCIONES USO Y MANIPULACION	:	Aplicar una fina capa sobre la piel afectada 1 o 2 veces al día ó según prescripción médica.
PRESENTACION COMERCIAL	:	TUBO X 20 G
DISTRIBUIDOR	:	
TIPO ENVASE Y/O EMPAQUE	:	TUBO COLAPSIBLE DE PLÁSTICO LAMINADO EN ESTUCHE INDIVIDUAL.
EMBALAJE	:	Caja Corrugada x 231 Estuches x 1 tubo x 20 gramos

INFORMACIÓN FARMACOLOGICA

INDICACIONES TERAPEUTICAS	:	Terapia corticosteroide de la piel
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	:	Hipersensibilidad al medicamento, lesiones tuberculosas, fungosas o virales de la piel. Contiene Metabisulfato de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.
POSOLOGIA	:	Según criterio médico
VIA DE ADMINSTRACION	:	TÓPICA - CREMA PARA USO EXTERNO EXCLUSIVAMENTE
GRUPO FARMACOTERAPEUTICO	:	DERMATOLÓGICOS - PREPARADOS DERMATOLÓGICOS CON CORTICOSTEROIDES - CORTICOSTEROIDES -CORTICOSTEROIDES POTENTES (GRUPO III)
CODIGO ATC	:	D07AC01

TRANSPORTE

En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos.
No hay riesgos asociados con el transporte del producto.
Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.

CONDICIONES PARA DEVOLUCION DE PRODUCTOS

De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

APROBADO POR
DIRECTOR TECNICO Y DE GESTION DE CALIDAD

LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.
NIT. 890.301.463-8
CARRERA 1. No 46 - 84
PBX: 57 (2) 687 88 00
FAX: 57 (2) 687 77 90
A.A. 4396 CALI - COLOMBIA, SURAMERICA

La información aquí consignada es verídica y está basada en una revision fehaciente de datos. Esta información está sujeta a revisión de acuerdo a nuevos conocimientos y experiencias adquiridos.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	BETAMETASONA 4 mg/mL X100 AMP.		
Molécula y concentración :	BETAMETASONA FOSFATO DISÓDICO EQUIVALENTE A BETAMETASONA 4.00000 mg		
Forma Farmaceutica :	SOLUCION INYECTABLE		
Presentación :	CAJA X 100 AMPOLLAS X 1 ML		
Código Interno Procaps :	300000283		
Fabricante :	PHARMAYECT S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19953549-7		
Código IUM :	N.A		
No. Registro :	INVIMA 2021M-0004861-R2	**Vence :** 10.12.2026	
Vida útil del producto:	2 años		
EAN 13 :	7707184161239	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004321900		

ENVASE	**Tipo :**	AMPOLLA
	Material :	AMPOLLA VIDRIO AMBAR
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 AMPOLLA X 1ML

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 100 AMPOLLAS X 1 ML
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 166 +- 1 mm; ANCHO: 134 +- 1 mm; ALTO: 66 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	365.800 G
	Peso neto :	4.000 G
	Peso Bruto :	369.800 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	16
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 501 +- 1 mm; ANCHO: 405 +- 1 mm; ALTO: 135 +- 1 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR 30°C. PROTEGIDO DE LA LUZ.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	H02AB01
Sistema Orgánico :	PREPARADOS HORMONALES SISTEMICOS
Grupo Farmacológico :	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTEMICO
Subgrupo Farmacológico :	CORTICOSTEROIDES PARA USO SISTEMICO, MONOFARMACOS
Subgrupo Químico :	GLUCOCORTICOSTEROIDES
Via de administración :	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA
Indicaciones	TERAPIA CORTICOSTEROIDE
ContraIndicaciones y Advertencias	HIPERSENSIBILIDAD A LOS COMPONENTES EN PACIENTES CON INFECCIONES MICÓTICAS SISTÉMICAS. USARSE CON CAUTELA EN PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPENIA IDIOPÁTICA, EN PSICOSIS O ANTECEDENTES DE LAS MISMAS EN INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA Y/O RENAL, EN DIABETES

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	MELLITUS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, OSTEOPOROSIS, TUBERCULOSIS ACTIVA, EMBARAZO. ADVERTENCIA: EL USO SISTÉMICO Y TÓPICO DE CORTICOSTEROIDES PUEDE PRODUCIR ALTERACIONES VISUALES. SI UN PACIENTE PRESENTA SÍNTOMAS COMO VISIÓN BORROSA U OTRAS ALTERACIONES VISUALES, DEBE CONSULTAR CON UN OFTALMÓLOGO, PARA EVALUAR LA PRESENCIA DE CATARATAS, GLAUCOMA O ENFERMEDADES RARAS COMO CORIORRETINOPATIA SEROSA CENTRAL (CRSC).

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

Información Para Prescribir
Betametildigoxina 0.2 mg/ 2 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Betametildigoxina 0.2 mg/ 2 mL
Composición	Cada ampolla de 2 mL contiene Betametildigoxina
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo farmacoterapéutico: Glucósidos cardíacos, glucósidos digitálicos, código ATC: C01AA08.
Vía de administración	I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Cardiotónico
Dosis y Posología[3,4]	Cuando se administra por vía oral, la digoxina puede surtir efecto en unas 2 horas y el efecto máximo puede alcanzarse en unas 6 horas. Inicialmente se puede administrar una dosis de carga para digitalizar al paciente, aunque esto puede no ser necesario en, por ejemplo, insuficiencia cardíaca leve. La dosis debe ajustarse cuidadosamente a las necesidades de cada paciente. Los factores que se pueden considerar incluyen la edad del paciente, masa corporal magra, estado renal, estado tiroideo, equilibrio electrolítico, grado de oxigenación de los tejidos, y la naturaleza de la enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente. Teniendo en cuenta los factores anteriores, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado estacionario (en una muestra tomada al menos 6 horas después de una dosis) de 0,5 a 2 nanogramos/mL se consideran generalmente aceptables, aunque concentraciones en el rango inferior pueden ser más apropiadas en pacientes con falla cardíaca. Para referencia a la monitorización terapéutica del medicamento, véase más adelante. Si se requiere una digitalización rápida, se administra una dosis de carga teniendo en cuenta el gran volumen de distribución. Se puede administrar por vía oral una dosis de carga total de 750 a 1500 microgramos de digoxina durante el período inicial de 24 horas, ya sea como dosis única, o cuando hay menos urgencia o mayor riesgo de toxicidad, en dosis divididas a intervalos de 6 horas. En algunos pacientes, por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca leve, puede no ser necesaria una dosis de carga, y la digitalización puede lograrse más lentamente con dosis de 250 microgramos una o dos veces al día; Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en aproximadamente en 7 días en pacientes con función renal normal. La dosis habitual de mantenimiento de digoxina es de 125 a 250 microgramos diarios por vía oral, pero puede variar de 62,5 a 500 microgramos diarios. En pacientes de edad avanzada, el tratamiento generalmente debe iniciarse de forma gradual y con dosis más pequeñas. En casos urgentes, siempre que el paciente no haya recibido glucósidos cardíacos durante las dos semanas anteriores, digoxina puede administrarse por vía intravenosa inicialmente. La dosis intravenosa oscila entre 500 y 1000 microgramos y generalmente produce un efecto definitivo sobre la frecuencia cardíaca en unos 10 minutos, alcanzando un máximo en aproximadamente 2 horas. Se administra mediante perfusión intravenosa, ya sea en una dosis única administrada durante 2 o más horas, o en dosis divididas de 10 a 20 minutos cada una. El tratamiento de mantenimiento se suele administrar por vía oral. Digoxina también se ha administrado por vía intramuscular, pero esta vía no se recomienda en general, ya que tales inyecciones pueden ser dolorosas y se han notificado daños en los tejidos. La digoxina no debe administrarse por vía subcutánea, ya que puede producirse una irritación local intensa.

Administración en niños

Las dosis de los niños son complejas. Se basan en el peso corporal y la etapa de desarrollo del niño, así como en la respuesta. Los bebés prematuros son especialmente sensibles a la digoxina, pero, junto con todos los demás neonatos, los bebés y los niños de hasta 10 años de edad, requieren dosis más altas por kg de peso corporal que las utilizadas para los adultos. Los bebés prematuros reciben dosis más bajas que los bebés a término, mientras que los niños de 2 a 10 años requieren dosis más bajas que los niños de hasta 2 años de edad. Como indicación de las dosis utilizadas, la dosis de carga oral recomendada por la información sobre el producto autorizada en el Reino Unido oscila entre 25 y 45 microgramos/kg durante 24 horas y en los Estados Unidos entre 20 y 60 microgramos/kg; el rango de dosis de carga intravenosa administrada durante 24 horas es de 20 a 35 microgramos/kg en el Reino Unido y de 15 a 50 microgramos/kg en los Estados Unidos.

Las dosis deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

Administración en personas mayores

El volumen de distribución de la digoxina y la semivida de eliminación aumentan con la edad. Por lo tanto, hay problemas en la administración de digoxina a pacientes ancianos, ya que las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio pueden no alcanzarse hasta en 2 semanas. Temores por la toxicidad han llevado a algunos médicos a usar una dosis fija de 62,5 microgramos diarios. Sin embargo, tal dosis puede producir concentraciones subterapéuticas. El uso rutinario de dosis muy bajas de digoxina en ancianos es inadecuado y la dosis debe individualizarse.

Administración en insuficiencia renal.

Se ha revisado la farmacocinética de los glucósidos cardíacos en pacientes con insuficiencia renal. La velocidad, pero no la extensión de la absorción de digoxina se reduce en la insuficiencia renal, pero es poco probable que esto sea clínicamente importante. La unión a proteínas plasmáticas también se puede reducir, pero dado que la digoxina se une pobremente a estas proteínas y tiene un gran volumen aparente de distribución, es poco probable que esto sea importante. El volumen aparente de distribución se reduce en un tercio a la mitad y por tanto, la dosis de carga de digoxina debe reducirse; se sugiere una dosis de carga oral de 10 microgramos/kg. El aclaramiento no renal de digoxina no se ve afectado o sólo se reduce ligeramente, pero el aclaramiento renal se reduce, en una extensión estrechamente relacionada con el aclaramiento de creatinina. La semivida de eliminación de la digoxina se prolonga y por lo tanto, se tarda más en alcanzar el estado de equilibrio y más en resolver la toxicidad. Debido a la reducción del aclaramiento renal de la digoxina, las dosis de mantenimiento deben reducirse de acuerdo con la función renal. Debe monitorizarse la concentración sérica de digoxina, aunque la presencia de sustancias inmunorreactivas similares a la digoxina puede dificultar la interpretación. Además, la presencia de hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal puede reducir la sensibilidad a los efectos de la digoxina.

Dado que la digoxina tiene un volumen de distribución tan grande, procedimientos como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis sólo eliminan del cuerpo cantidades muy pequeñas de fármaco y no se necesita ningún suplemento posológico.

Monitorización terapéutica del fármaco

La digoxina tiene un estrecho índice terapéutico. Generalmente se considera que las concentraciones plasmáticas de digoxina necesarias para un efecto terapéutico suelen estar entre 0,5 y 2,0 nanogramos/mL, aunque algunos estudios han sugerido que las concentraciones de 0,5 a 0,9 nanogramos/mL son adecuadas para la insuficiencia cardíaca; las concentraciones en el extremo superior del rango pueden estar asociadas con peores resultados. El factor de conversión de nanogramos/mL a nanomoles/litro es 1,28.

	La dosis de digoxina puede calcularse en casos sencillos considerando el peso del paciente, la función renal y el estado clínico. La monitorización terapéutica del fármaco no se considera necesaria en pacientes con una respuesta clínica satisfactoria a dosis convencionales en ausencia de signos o síntomas de toxicidad. La medición de las concentraciones plasmáticas de digoxina es útil si se sospecha una mala adherencia al tratamiento, si la respuesta es deficiente o si hay un deterioro de la respuesta sin razón aparente, si la función renal es fluctuante, cuando se desconoce si se ha tomado previamente un glucósido cardíaco, durante las interacciones farmacológicas y para confirmar la toxicidad clínica. Una concentración plasmática nunca debe considerarse aislada y debe utilizarse con otros datos como un componente importante en la toma de decisiones clínicas. Esto es particularmente importante en el diagnóstico de toxicidad por digoxina, ya que los signos y síntomas de toxicidad pueden ser difíciles de distinguir de la enfermedad subyacente y pueden ocurrir dentro del rango terapéutico habitual. Varios factores pueden influir en la respuesta a la digoxina y por tanto, en la interpretación de los ensayos de digoxina. Estos incluyen la insuficiencia renal, extremos de edad, enfermedad tiroidea, cumplimiento de los pacientes, interacciones con medicamentos y alteraciones electrolíticas. Las variaciones en la biodisponibilidad de diferentes preparados de digoxina también han causado problemas. La insuficiencia renal y la hipopotasemia son dos de los factores más importantes que afectan a la dosis de digoxina, así que siempre que las concentraciones plasmáticas de digoxina sean analizadas, la función renal y el potasio plasmático también deben medirse. Se ha propuesto un nomograma posológico que relaciona la dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca con la función renal y la altura o el peso corporal ideal: para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/minuto) se consideró suficiente una dosis oral de 125 microgramos cada dos días. La interpretación de los ensayos de digoxina se confunde aún más por la presencia de sustancias inmunorreactivas similares a la digoxina en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en mujeres embarazadas y en neonatos. Las muestras de sangre para el ensayo de digoxina deben tomarse al menos 6 horas después de una dosis para permitir su distribución. La utilidad de las concentraciones plasmáticas de digoxina en el diagnóstico de toxicidad en niños no está clara. En los niños mayores de 12 meses es probable que puedan seguirse las directrices para adultos y en los niños más pequeños la tendencia al aumento del riesgo de toxicidad con concentraciones plasmáticas mayores de digoxina parece mantenerse, pero el umbral de toxicidad puede ser mayor, especialmente en niños menores de 3 meses.
Contraindicaciones, precauciones y advertencias$_2$	Taquicardia ventricular, adminístrese con precaución a pacientes con bloqueo cardiaco, miocarditis aguda, daño en función renal o cuando se administran tiazidas diuréticas. La dosis debe ser cuidadosamente controlada, no debe administrarse concomitantemente con calcio, hormona paratiroidea o vitamina D. La Betametildigoxina no debe utilizase en casos de intoxicación con otros glucósidos cardiotónicos, hipercalcemia, hipopotasemia, miocardiopatía hipertrofia obstructiva, trastornos de la conducción auriculoventricular, taquicardia y fibrilación ventricular, aneurisma de la aorta torácica, síndrome del seno carotídeo, síndrome de Wolf-Parkinson-White, alergia a la Betametildigoxina. Los pacientes ancianos, con hipoxia, infarto agudo de miocardio, miocarditis, alteraciones del equilibrio ácido básico o trastornos electrolíticos deben recibir menores dosis de betametildigoxina y someterse a estrecha vigilancia. La insuficiencia renal y la hipopotasemia son las dos causas más frecuentes de toxicidad digitálica. Deben supervisarse periódicamente los electrolíticos séricos y la función renal. En los pacientes hipotiroideos debe reducirse las dosis de Betametildigoxina; los pacientes hipertiroideos, por el contrario, pueden recibir mayores dosis de betametildigoxina según la concentración sérica de hormonas tiroideas.

	Deben adoptarse precauciones especiales en los pacientes con bradiarritmias o corazón pulmonar, (cor pulmonare) así como antes de proceder a la cardioversión. Si betametildigoxina se asocia a carbón medicinal, colestiramina, colestipol, cualquier antiácido o caolín-pectina, deben transcurrir dos horas como mínimo entre la toma de uno y otro fármaco. **Precauciones sobre excipientes[5]:** Este medicamento contiene etanol, por lo que debe tenerse en cuenta por el riesgo en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños, pacientes con enfermedad hepática, epilepsia. Este medicamento es perjudicial en personas que padecen de alcoholismo. Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en pacientes en los pacientes con dieta baja en sodio. Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[3]	Puede haber interacciones entre la digoxina y los medicamentos que alteran su absorción, interfieren con su excreción o tienen efectos aditivos en el miocardio. Los medicamentos que causan alteraciones electrolíticas aumentan el riesgo de toxicidad por los glucósidos cardíacos. Las tiazidas y los diuréticos de asa causan hipocalemia y también hipomagnesemia, que pueden conducir a arritmias cardíacas. Otras causas de hipocalemia incluyen el tratamiento con corticosteroides, beta agonistas (como salbutamol), amfotericina B, poliestireno sulfonato de sodio, carbenoxolona y diálisis. La hipercalcemia también puede aumentar la toxicidad y es mejor evitar el uso intravenoso de sales de calcio en pacientes que toman glucósidos cardíacos. Las concentraciones de suero de digoxina pueden aumentar significativamente con quinidina, amiodarona, dronedarona y propafenona y puede ser necesaria la reducción de la dosis de digoxina. Otros antiarrítmicos pueden tener efectos aditivos en el miocardio aumentando la probabilidad de efectos adversos. Los betabloqueantes pueden potenciar la bradicardia debido a la digoxina. Los bloqueadores de canales de Calcio pueden aumentar las concentraciones de digoxina. La digoxina es un sustrato para la glicoproteína P y pueden producirse interacciones con medicamentos que afectan la función de la glicoproteína P. **Inhibidores de la ECA:** Aunque se han notificado concentraciones séricas mayores de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave tratados con captopril, otros estudios no han confirmado este efecto. Los estudios con varios otros inhibidores de la ECA tampoco han demostrado ningún efecto significativo sobre las concentraciones séricas de digoxina. Sin embargo, los inhibidores de la ECA pueden causar un deterioro de la función renal y esto podría llevar a un aumento de la concentración sérica de digoxina debido a la alteración de la excreción de digoxina. **Alfa bloqueadores:** Se ha notificado que prazosina aumenta la concentración plasmática media de digoxina en pacientes que reciben una dosis de mantenimiento de digoxina. **Antagonistas de los receptores de angiotensina II:** En un estudio en sujetos sanos, telmisartán aumentó las concentraciones séricas máximas de digoxina, pero las concentraciones valle no se vieron afectadas y se sugirió que era poco probable que el efecto fuera clínicamente significativo. No se encontró interacción cuando se administró digoxina con losartán o con eprosartán en sujetos sanos.

Antiarrítmicos:

Amiodarona: en varias ocasiones se ha notificado una interacción entre digoxina y amiodarona que ha dado lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina; la concentración puede duplicarse. Se ha notificado un aumento de las concentraciones séricas de digoxina del 68 al 800% durante el tratamiento con amiodarona en niños. La interacción no parece deberse a una reducción de la excreción urinaria sola y parece estar relacionada con la dosis. Se ha recomendado que la dosis inicial de digoxina se reduzca a la mitad cuando se administre amiodarona.

Disopiramida: la disopiramida parece no tener clínicamente efecto significativo sobre la farmacocinética de digoxina en sujetos sanos, pero se ha informado que modifica los efectos cardiovasculares de la digoxina.

Flecainida: la administración de flecainida 200 mg dos veces al día a 15 sujetos sanos que tomaban digoxina provocó un aumento medio del 24% en las concentraciones de digoxina en la dosis previa y del 13% en las concentraciones de digoxina 6 horas después de la dosis de digoxina. Se consideró que en la mayoría de los casos estos aumentos en las concentraciones plasmáticas de digoxina no presentarían un problema clínico, pero que los pacientes con concentraciones plasmáticas de digoxina más altas o disfunción auriculoventricular nodal deben ser monitorizados.

Propafenona: **s**e ha notificado un aumento de las concentraciones séricas de digoxina cuando también se administra propafenona. Existe una considerable variación interindividual en el alcance de esta interacción, se han notificado aumentos en las concentraciones séricas de digoxina de hasta 254%. Si se administran juntos digoxina y propafenona, la dosis de digoxina debe reducirse y debe monitorizarse la concentración de sérica de digoxina.

Quinidina: la quinidina provoca un aumento de la concentración sérica de digoxina en casi todos los pacientes a los que se administran los dos fármacos juntos. La concentración sérica de digoxina puede incrementarse hasta en un 500%, pero generalmente se duplica. Pueden aparecer signos y síntomas de toxicidad por digoxina, aunque algunos trabajos han sugerido que estos pueden explicarse por un efecto aditivo de los dos fármacos en lugar de por el efecto sobre la concentración sérica de digoxina. El mecanismo exacto de interacción no está claro, pero se ha encontrado una disminución sustancial en el aclaramiento renal y no renal de digoxina. El volumen de distribución de la digoxina también puede reducirse, reflejando la unión tisular alterada y una mayor disponibilidad sistémica. Generalmente se recomienda que la dosis de digoxina se reduzca a la mitad en pacientes digitalizados a los que se vaya a administrar quinidina. Posteriormente, deben monitorizarse las concentraciones séricas de digoxina, especialmente durante las primeras 1 a 2 semanas, tras las cuales debe alcanzarse la nueva concentración de digoxina en estado estacionario.

Verapamilo

Para una discusión sobre la interacción entre digoxina y verapamilo, ver en bloqueadores de los canales de calcio, abajo.

Antibacterianos

Aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben digoxina pueden metabolizar el 40% o más del fármaco a metabolitos cardio inactivos. La flora intestinal contribuye en gran medida a este proceso y el uso de antibacterianos como eritromicina o tetraciclina en estos pacientes parece reducir este proceso metabólico resultando en mayores concentraciones séricas. Se ha notificado toxicidad por digoxina en pacientes digitalizados a los que se administró eritromicina, azitromicina, claritromicina y roxitromicina. Se ha postulado que los antibacterianos macrólidos también pueden inhibir la secreción tubular renal de digoxina mediada por la glicoproteína P. La neomicina oral puede reducir las concentraciones séricas de digoxina al reducir la absorción de digoxina.

	La rifampicina puede reducir las concentraciones séricas de digitoxina al inducir su metabolismo aunque un estudio en sujetos sanos sugirió que esta reducción podría deberse más bien a la inducción de la glicoproteína P intestinal. La digoxina se excreta principalmente sin cambios en la orina, pero la rifampicina aumentó sustancialmente los requisitos de dosis de digoxina en 2 pacientes dependientes de la diálisis. Cuando se detuvo la administración de rifampicina, las necesidades de digoxina disminuyeron en aproximadamente un 50%. **Antidepresivos** En un estudio en sujetos sanos, el uso de digoxina junto con un extracto de hierba de San Juan durante 10 días produjo una disminución significativa de la concentración plasmática de digoxina. Se sugirió que la interacción podría deberse a la inducción del transportador de glicoproteína P. En un estudio en sujetos varones sanos, la nefazodona aumentó las concentraciones plasmáticas de digoxina en el estado estacionario en aproximadamente un 30%, pero no se asociaron efectos adversos o clínicos con el aumento. Sin embargo, debido al estrecho rango terapéutico de digoxina, se sugirió que las concentraciones plasmáticas de digoxina deben monitorizarse en pacientes que también reciben nefazodona. Se han hecho recomendaciones similares para trazodona. La toxicidad por digoxina se desarrolló en un paciente poco después de iniciar la administración de paroxetina y se asoció con un aumento de las concentraciones séricas de digoxina. Sin embargo, se ha cuestionado el papel de la paroxetina en la reacción. **Antidiabéticos** Se observaron concentraciones plasmáticas subterapéuticas de digoxina en una mujer diabética que recibía acarbosa y digoxina. La concentración plasmática de digoxina aumentó a un nivel terapéutico cuando se detuvo la acarbosa. Un estudio en sujetos sanos sugirió que la interacción se debía a la inhibición de la absorción de digoxina por acarbosa. **Antiepilépticos** La fenitoína causó una disminución marcada en las concentraciones de digoxina en suero en estado estacionario cuando se administró con digoxina y acetildigoxina a 6 sujetos sanos durante 7 días. El aclaramiento total de digoxina aumentó en una media del 27% y la semivida de eliminación se redujo en una media del 30%. Esta interacción puede ser más probable con la digitoxina, ya que es más dependiente del hígado para la eliminación. Un breve informe de un estudio abierto en 12 sujetos indicó una ligera pero significativa disminución de la biodisponibilidad de digoxina también cuando se administró topiramato, aunque la semivida y el aclaramiento renal de digoxina no parecían afectados. **Antifúngicos** Dos hombres que recibieron itraconazol mientras recibían digoxina desarrollaron signos y síntomas de toxicidad por digoxina y concentraciones elevadas de digoxina sérica. Otro informe de caso sugería que la interacción se debía a una reducción del aclaramiento renal de digoxina cuando se administró itraconazol. Pueden producirse efectos adversos aditivos debidos a hipopotasemia cuando se administra digoxina con amfotericina B. **Antimaláricos** En 6 sujetos a los que se administró sulfato de quinina, el aclaramiento corporal total de digoxina tras una dosis intravenosa disminuyó en un 26%, principalmente a través de una reducción del aclaramiento no renal. El aumento de la excreción urinaria de digoxina fue consistente con alteraciones en el aclaramiento no renal de digoxina y podría deberse a

cambios en el metabolismo o secreción biliar de digoxina. La quinina aumentó la semivida de eliminación media de la digoxina de 34,2 a 51,8 horas, pero no cambió de forma consistente el volumen de distribución.
Se observó un aumento de la concentración plasmática de digoxina, pero sin síntomas de toxicidad, en 2 mujeres a las que se administró hidroxicloroquina (para la artritis reumatoide), además del tratamiento de digoxina a largo plazo.

Antineoplásicos
Un estudio en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico encontró que la absorción de digoxina en comprimidos se redujo en una media del 46,5%, mientras que la de digoxina en cápsulas líquidas no cambió significativamente. Otro estudio en pacientes similares encontró que la concentración de digoxina en estado estacionario después de administrar acetildigoxina se redujo, pero que las concentraciones de digitoxina se mantuvieron. Se sugirió que la interacción se debía a la reducción de la absorción de los glucósidos digitálicos a través de la mucosa gastrointestinal dañada y que las cápsulas líquidas o la digitoxina podrían ser preferibles en estos pacientes.
La información autorizada para el producto lenalidomida indica que puede aumentar la exposición plasmática de digoxina y recomienda que se controlen las concentraciones de digoxina.

Medicamentos antitiroideos
Se observaron concentraciones séricas máximas reducidas de digoxina en 9 de 10 sujetos sanos después de una dosis oral única de carbimazol, aunque a la inversa en el décimo sujeto las concentraciones aumentaron. También se debe tener precaución, ya que los cambios en la función tiroidea pueden afectar la sensibilidad a la digoxina independientemente.

Antivirales
Una mujer estabilizada con digoxina y que toleraba lamivudina, indinavir y estavudina para la infección por VIH, desarrolló síntomas de toxicidad por digoxina 3 días después de que se añadiera ritonavir a su tratamiento. Se sugirió que la interacción podría deberse a la inhibición del sistema transportador de glicoproteína P por ritonavir. Un estudio farmacocinético que mostró una inhibición significativa del aclaramiento de digoxina renal por ritonavir pareció apoyar esta hipótesis.

Benzodiacepinas
Se han notificado concentraciones séricas elevadas de digoxina en pacientes que también tomaban diazepam o alprazolam. El aclaramiento de digoxina fue reducido por estas benzodiacepinas.

Agonista beta
Se ha notificado una única dosis intravenosa u oral de salbutamol puede disminuir las concentraciones séricas de digoxina en el estado estacionario hasta un 16% y un 22% respectivamente en sujetos sanos. Aunque el salbutamol no tuvo un efecto significativo en la concentración de digoxina en el músculo esquelético, se consideró que el aumento de la unión al músculo esquelético podría explicar la interacción. Los agonistas beta como el salbutamol también pueden causar hipopotasemia, lo que puede aumentar la susceptibilidad a arritmias inducidas por digoxina.

Beta bloqueadores
Los betabloqueantes pueden aumentar el riesgo de bloqueo cardíaco y bradicardia con digoxina. Además, se ha notificado que carvedilol aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina, aunque el efecto es generalmente pequeño y probablemente no clínicamente significativo. Sin embargo, un estudio en 8 niños (de 2 semanas a 7,8 años)

encontró que el aclaramiento de digoxina se redujo a la mitad por el carvedilol y 2 de los niños desarrollaron toxicidad por digoxina. También se ha notificado un aumento de la biodisponibilidad de digoxina con talinolol.

Bloqueadores de los canales de calcio
Los estudios sobre las interacciones entre digoxina y bloqueadores de los canales de calcio parecen mostrar que verapamilo aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina hasta en un 70%.
El efecto de nifedipina no está tan claro. Aunque se ha notificado que produce un aumento del 45% en las concentraciones plasmáticas de digoxina, en otros estudios se ha notificado un aumento escaso o nulo y es poco probable que la interacción tenga importancia clínica para la mayoría de los pacientes.
Los estudios sobre la interacción entre digoxina y diltiazem también han producido resultados contradictorios. Se han notificado aumentos de las concentraciones plasmáticas de digoxina del 20% y hasta el 59% y un aumento de las concentraciones de metildigoxina de hasta el 51%. Sin embargo, otros estudios no han mostrado cambios inducidos por diltiazem en la farmacocinética de digoxina o en la concentración plasmática.
Se ha notificado que bepridilo, galopamilo, mibefradil, nisoldipino y nitrendipino aumentan las concentraciones plasmáticas de digoxina. Bepridiolo aumentó la concentración en un 34% y se recomendó que los pacientes tratados con esta combinación fueran monitorizados cuidadosamente. Se ha notificado que felodipino e isradipino aumentan las concentraciones séricas máximas de digoxina, pero las concentraciones de digoxina en el estado estacionario no se vieron afectadas y fue poco probable que las interacciones fueran clínicamente relevantes.
El mecanismo de interacción entre los bloqueadores de los canales de calcio y la digoxina no se conoce completamente, pero parece estar relacionado con la disminución del aclaramiento renal y no renal de la digoxina. Los efectos farmacodinámicos de la digoxina y los bloqueadores de los canales de calcio también pueden ser aditivos.

Diurétricos
Amilorida aumentó el aclaramiento renal de digoxina y redujo el aclaramiento extrarrenal de digoxina en 6 sujetos sanos después de una única dosis intravenosa de digoxina. La amilorida también inhibió el efecto inotrópico positivo inducido por digoxina, pero se desconocen las implicaciones clínicas en pacientes cardíacos. Otro estudio no confirmó este efecto.
Se ha notificado que la espironolactona y sus metabolitos interfieren con las determinaciones de la digoxina sérica mediante radioinmunoensayo o inmunoensayo de fluorescencia polarizada, lo que da lugar a mediciones falsamente elevadas. La interferencia con los ensayos de digoxina no es ni consistente ni predecible y también se han reportado lecturas falsamente bajas. Las concentraciones séricas de digoxina deben interpretarse con precaución cuando se administra digoxina junto con espironolactona o canrenoato, especialmente porque también se ha notificado que la espironolactona disminuye el aclaramiento de digoxina por una mediana del 26% resultando en un aumento real de la concentración de digoxina.
El tratamiento diurético con triamtereno en asociación con una tiazida o un diurético del asa aumentó la concentración sérica media de digoxina; se consideró improbable que esta interacción tuviera importancia clínica, excepto quizás en pacientes con insuficiencia renal.

Medicamentos gastrointestinales
Algunos medicamentos gastrointestinales pueden afectar la absorción de la digoxina al unirse a ella o al cambiar la motilidad gastrointestinal. El problema a menudo se ha relacionado con la biodisponibilidad de la formulación de digoxina y parece ser menos

	importante con los preparados utilizados actualmente. Algunos antiácidos, especialmente formulaciones líquidas y adsorbentes como caolín-pectina, pueden reducir la absorción de digoxina del tracto gastrointestinal y las dosis probablemente deberían separarse por lo menos 2 horas. El carbón activado y las resinas de intercambio iónico como la colestiramina y el colestipol también reducen la absorción de digoxina. El sucralfato también puede reducir la absorción de digoxina. El omeprazol y posiblemente otros inhibidores del ácido gástrico pueden reducir el metabolismo gastrointestinal y mejorar la absorción de la digoxina inalterada, aunque la relevancia clínica de esto es incierta. Los medicamentos que aumentan la motilidad gastrointestinal pueden reducir la absorción de la digoxina, especialmente si la digoxina se administra como una formulación que se disuelve lentamente. Se ha producido una absorción reducida de digoxina cuando se han administrado juntos digoxina y metoclopramida y se ha notificado un efecto similar con cisaprida y tegaserod. Por el contrario, los anticolinérgicos reducen la motilidad y la propantelina ha aumentado la absorción de digoxina. Se ha observado que lsulfasalazina afecta la absorción de digoxina y reduce la concentración sérica de digoxina, pero el mecanismo no está claro. **Ginseng** Las variedades de ginseng pueden interferir con los ensayos de digoxina plasmática **Inmunosupresores** Se han notificado concentraciones séricas mayores de digoxina con síntomas de toxicidad en pacientes cuando se añadió ciclosporina a su tratamiento con digoxina. **Medicamentos reguladores de lipídos** Se han notificado pequeños aumentos en las concentraciones plasmáticas de digoxina con algunas estatinas, aunque la significación clínica no es clara. Se ha demostrado que atorvastatina a dosis de 80 mg, pero no de 10 mg, aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina en aproximadamente un 20%. Esto puede deberse a la inhibición de la secreción de digoxina en el intestino mediada por la glucoproteína P por atorvastatina. **Bloqueadores neuromusculares** El pancuronio o el suxametonio pueden interactuar con glucósidos digitálicos dando lugar a un aumento de la incidencia de arritmias; la interacción es más probable con el pancuronio. **Antiinflamatorios no esteroideos** Se ha notificado un aumento de la concentración sérica de digoxina con aspirina, ibuprofeno, indometacina, fenbufeno y diclofenaco. Se produjeron concentraciones de digoxina sérica potencialmente tóxicas en lactantes prematuros con conducto arterioso patente que recibieron digoxina cuando se administró indometacina por vía oral en una dosis media total de 320 microgramos/kg; se recomendó reducir a la mitad la dosis de digoxina inicialmente si también se administra indometacina. También se ha notificado ausencia de aumento de las concentraciones séricas de digoxina con aspirina o indometacina, así como con ketoprofeno y ácido tiaprofénico, y rofecoxib, pero algunos de estos estudios se realizaron en sujetos sanos y se recomienda monitorizar cuidadosamente el tratamiento con digoxina cada vez que se inicie o interrumpa un AINE en pacientes digitalizados. **Interferencia con los ensayos de digoxina** La presencia de sustancias endógenas similares a la digoxina en recién nacidos, y en pacientes con disfunción hepática o renal, puede ser responsable de valores elevados o resultados falsos positivos en algunos ensayos plasmáticos de digoxina. Algunos

	pacientes pueden tener anticuerpos que reaccionan con el sistema de ensayo y producen valores falsamente elevados. Algunos fármacos también pueden interferir con los ensayos de digoxina plasmática; estos incluyen prednisolona y ginseng. Se observaron concentraciones elevadas de digoxina sérica (pero sin signos de toxicidad por digoxina) en un anciano después del uso de ginseng siberiano (Eleuthero-coccus senticosus). Sin embargo, las concentraciones permanecieron altas incluso cuando la digoxina se interrumpió y regresó al rango terapéutico sólo después de que el ginseng se detuvo. El ginseng siberiano contiene eleuterósidos, que están químicamente relacionados con glucósidos cardíacos como digoxina y el ensayo puede haber medido estos compuestos o sus derivados, así como digoxina. Aunque se ha sugerido que esta reacción puede haberse debido a la sustitución de la hierba cardiotóxica no relacionada Periploca sepium, tanto el ginseng como el ginseng siberiano han demostrado interferir con algunos ensayos de digoxina in vitro e in vivo. La espironolactona puede interferir con los ensayos de digoxina, pero también puede producir cambios en las concentraciones de digoxina.
Embarazo, fertilidad y lactancia[4]	**Embarazo:** hay pruebas considerables de que digoxina atraviesa la placenta libremente con concentraciones séricas de digoxina similares en el recién nacido y la madre. No se han observado efectos adversos significativos atribuidos a la digoxina en el feto o recién nacido, aunque se han notificado efectos fetales adversos, incluida la muerte fetal, en madres con toxicidad digitálica. Se ha expresado cierta preocupación por el hecho de que la terapia digitálica materna ocasionalmente puede causar bajo peso al nacer en bebés de madres con enfermedad cardíaca, pero la enfermedad subyacente también puede ser importante. La presencia de sustancias inmunorreactivas endógenas similares a la digoxina en el suero de mujeres embarazadas y recién nacidos podría dificultar la interpretación de los ensayos de digoxina. En un estudio, altas concentraciones de inmunorreactividad endógena tipo digoxina en sangre del cordón umbilical sugirieron que podría sintetizarse durante el parto, en cuyo caso la transferencia placentaria de digoxina podría sobrestimarse. **Lactancia materna:** los estudios han demostrado que la digoxina se distribuye en la leche materna, aunque la cantidad se consideró demasiado pequeña para tener un efecto en el niño. No se han observado efectos adversos en lactantes cuyas madres estaban recibiendo digoxina y la Academia Americana de Pediatría considera que, por lo tanto, suele ser compatible con la lactancia materna.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria	No reporta
Reacciones adversas[4]	La digoxina y otros glucósidos cardíacos suelen producir efectos adversos porque el margen entre las dosis terapéuticas y tóxicas es pequeño. Las concentraciones plasmáticas de digoxina superiores a 2 nanogramos/mL se consideran una indicación de que el paciente está en riesgo especial, aunque hay una variación interindividual considerable. Ha habido muchas muertes, especialmente debido a la toxicidad cardíaca. Las náuseas, los vómitos y la anorexia pueden ser uno de los primeros síntomas de toxicidad por digoxina o sobredosis; pueden producirse diarrea y dolor abdominal. Ciertos efectos neurológicos son también síntomas comunes de sobredosis de digoxina e incluyen dolor de cabeza, dolor facial, fatiga, debilidad, mareos, somnolencia, desorientación, confusión mental, pesadillas y más raramente delirio, psicosis aguda y alucinaciones. Se han reportado convulsiones. Pueden producirse alteraciones visuales, incluyendo visión borrosa; la visión de color puede verse afectada por objetos que aparecen de color amarillo o, con menor frecuencia, verde, rojo, marrón, azul o blanco. Las reacciones de hipersensibilidad son raras; se ha notificado trombocitopenia.

	Los glucósidos cardíacos pueden tener alguna actividad estrogénica y ocasionalmente causar ginecomastia a dosis terapéuticas. La inyección intravenosa rápida de digoxina puede causar vasoconstricción e hipertensión transitoria. La inyección intramuscular o subcutánea puede causar irritación local. Los efectos adversos más graves son los del corazón. Las dosis tóxicas pueden causar o agravar la insuficiencia cardíaca. Las arritmias supraventriculares o ventriculares y los defectos de conducción son comunes y pueden ser una indicación temprana de la dosis excesiva, particularmente en los niños. En general, la incidencia y gravedad de las arritmias está relacionada con la gravedad de la enfermedad cardíaca subyacente. Puede producirse casi cualquier arritmia, pero debe tenerse en cuenta la taquicardia supraventricular, especialmente la taquicardia de la unión AV y la taquicardia auricular con bloqueo. También pueden producirse arritmias ventriculares, incluyendo extrasístole, bloqueo sinoauricular, bradicardia sinusal y bloqueo AV. La hipopotasemia predispone a la toxicidad por digoxina; las reacciones adversas a digoxina pueden precipitarse si se produce hipopotasemia, por ejemplo, después de un uso prolongado de diuréticos. La hiperpotasemia ocurre en la sobredosis aguda de digoxina. Como la digoxina tiene una vida media más corta que la digitalis o la digitoxina, cualquier efecto tóxico tenderá a resolverse más rápidamente. **Efectos en la sangre.** Se ha notificado trombocitopenia en un pequeño número de pacientes que toman digoxina. En un estudio internacional también se encontró una asociación entre varios fármacos cardiovasculares, incluyendo glucósidos digitálicos (digoxina y acetildigoxina) y agranulocitosis, aunque de nuevo la incidencia fue baja. **Efectos en personas mayores.** Los pacientes de edad avanzada pueden ser particularmente susceptibles a la toxicidad por digoxina, incluso a concentraciones plasmáticas terapéuticas. Los efectos adversos comunicados en pacientes de edad avanzada con concentraciones plasmáticas tóxicas de digoxina han incluido corea, diarrea acuosa profusa y disfagia con disfonía. **Hipersensibilidad.** Las reacciones de hipersensibilidad a los glucósidos cardíacos son raras, pero se han notificado reacciones cutáneas. Un hombre de 86 años desarrolló una erupción eritematosa generalizada y prurítica después de que se administró digoxina por vía intravenosa. **Tratamiento de efectos adversos.** En la *intoxicación aguda,* se puede considerar el lavado gástrico si el paciente se presenta dentro de una hora después de la ingestión. Se pueden administrar dosis repetidas de carbón activado para reducir la absorción y el reciclaje enterohepático de los glucósidos cardíacos; también se han probado la colestiramina y el colestipol. Los intentos de eliminar los glucósidos cardíacos mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal han sido generalmente ineficaces y el valor de la hemoperfusión es controvertido. Diuresis forzada con furosemida es generalmente ineficaz y puede ser peligroso; desequilibrio electrolítico grave puede resultar del uso de estos diuréticos potentes. La toxicidad cardíaca en intoxicaciones agudas o crónicas debe tratarse bajo control ECG y deben monitorizarse los electrolitos séricos. El tratamiento antiarrítmico puede ser necesario y debe ser determinado por la arritmia específica presente. La atropina se administra por vía intravenosa para corregir la bradicardia y en pacientes con bloqueo cardíaco. La estimulación del ritmo puede ser necesaria si la atropina no es eficaz. El cloruro de potasio puede administrarse a pacientes hipocalaémicos, siempre que la función renal sea normal y no se presente bloqueo cardíaco. También se ha administrado potasio a pacientes normocalcémicos, pero es necesario tener precaución, ya que la hiperpotasemia puede ocurrir rápidamente. Deben corregirse otros desequilibrios de electrolitos.

Sobredosis	En la sobredosis masiva se produce hiperpotasemia progresiva y es fatal a menos que se revierta. Se ha administrado insulina soluble con glucosa y si la hiperpotasemia es refractaria, se puede intentar la diálisis. La sobredosis masiva con riesgo de muerte se ha tratado con éxito con fragmentos de anticuerpos digoxina específicos. Para el tratamiento de la intoxicación crónica, la retirada temporal de digoxina u otros glucósidos cardíacos puede ser todo lo necesario, con dosis posteriores ajustadas según las necesidades del paciente. Deben medirse los electrolitos séricos y monitorizarse los ECG. Deben administrarse suplementos de potasio para corregir la hipopotasemia.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades farmacodinámicas	Las principales acciones de la digoxina son un aumento de la fuerza de la contracción miocárdica (actividad inotrópica positiva) y una reducción de la conductividad del corazón, particularmente en la conducción a través del nodo auriculoventricular (AV). La digoxina también tiene una acción directa sobre el músculo liso vascular y efectos indirectos mediados principalmente por el sistema nervioso autónomo, en particular por un aumento de la actividad vagal. También hay alteraciones reflejas en la actividad autónoma debido a los efectos sobre la circulación. En general, estas acciones producen efectos inotrópicos positivos, efectos cronotrópicos negativos y disminución de la actividad nodal AV. **Arritmias cardíacas:** en las arritmias auriculares las acciones de digoxina causan una disminución en la velocidad de conducción a través del nodo AV y un aumento en el período refractario eficaz, reduciendo así la tasa ventricular. Además, hay una disminución en el período refractario del músculo cardíaco y la depresión del nodo sinusal en parte en respuesta al aumento de la actividad vagal. La digoxina se administra así para desacelerar el aumento de la frecuencia ventricular que ocurre en respuesta a la fibrilación auricular, aunque otros medicamentos pueden ser preferidos; el tratamiento suele ser a largo plazo. En pacientes con el síndrome de Wolff Parkinson White y fibrilación auricular, la digoxina puede causar tasas ventriculares rápidas, posiblemente fibrilación ventricular y debe evitarse. En el aleteo auricular, la frecuencia ventricular es normalmente más difícil de controlar con digoxina. La terapia farmacológica no es el método preferido de tratamiento, pero el tratamiento con digoxina puede restaurar el ritmo sinusal, o puede convertir el aleteo en fibrilación y el ritmo sinusal puede ser inducido por la posterior retirada de digoxina. La digoxina se puede administrar para aliviar un ataque de taquicardia paroxística supraventricular y también se ha administrado para prevenir más ataques. **Insuficiencia cardiaca:** Digoxina y otros glucósidos cardíacos inhiben directamente la actividad de la enzima sodio-potasio adenosina trifosfatasa (Na/K-Atpasa), que es necesaria para el transporte activo de sodio de las células miocárdicas. El resultado es un aumento gradual de la concentración de sodio intracelular y una disminución de la concentración de potasio intracelular. El aumento de la concentración de sodio en el interior de las células conduce, mediante la estimulación del intercambio sodio-calcio, a un aumento de la concentración de calcio intracelular con el aumento de la actividad mecánica contráctil y un aumento del efecto inotrópico. Cuando se usa en la insuficiencia cardíaca, el aumento de la fuerza de la contracción miocárdica produce un aumento del gasto cardíaco, disminución del volumen sistólico final, disminución del tamaño cardíaco y disminución de la presión y el volumen diastólicos finales. El aumento del flujo sanguíneo a través de los riñones produce diuresis con reducción del edema y del volumen sanguíneo. La disminución de la presión venosa pulmonar alivia la disnea y la ortopnea. Por lo tanto, la digoxina puede proporcionar una mejoría sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca y se utiliza principalmente para el tratamiento adyuvante.
Propiedades farmacocinéticas[3]	La absorción de digoxina del tracto gastrointestinal es variable dependiendo de la formulación utilizada. El rango de concentración plasmática terapéutica generalmente

	aceptado es de 0,5 a 2,0 nanogramos/mL, pero hay una variación interindividual considerable. La digoxina tiene un gran volumen de distribución y está ampliamente distribuida en los tejidos, incluyendo el corazón, el cerebro, los eritrocitos y el músculo esquelético. La concentración de digoxina en el miocardio es considerablemente mayor que en el plasma. Del 20 al 30% se une a las proteínas plasmáticas. Digoxina se ha detectado en el LCR y la leche materna, también cruza la placenta. Tiene una semivida de eliminación de 1,5 a 2 días. La digoxina se excreta principalmente sin cambios en la orina por filtración glomerular y secreción tubular; también se produce reabsorción. Se ha notificado un metabolismo extenso en una minoría de pacientes. La excreción de digoxina es proporcional a la tasa de filtración glomerular. Después de la inyección intravenosa, 50 a 70% de la dosis se excreta inalterada. La digoxina no se elimina del cuerpo mediante diálisis y sólo se eliminan pequeñas cantidades mediante exanguinotransfusión y durante bypass cardiopulmonar. **Distribución y unión a proteínas.** Se ha informado de que la digoxina se une de un 5 a un 60% a las proteínas plasmáticas, dependiendo en parte del método de medición, pero la cifra suele rondar el 20%. La unión a proteínas se reduce en pacientes sometidos a hemodiálisis; se han notificado reducciones medias de aproximadamente el 8% y el 10%. La inyección de heparina ha producido una reducción similar. La digoxina se distribuye ampliamente a los tejidos y se ha notificado un aumento de las concentraciones séricas de digoxina durante la inmovilización y una disminución durante el ejercicio debido a cambios en la unión a tejidos como el músculo esquelético. **Infantes y neonatos.** La digoxina se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de trastornos cardíacos en recién nacidos y lactantes y se ha revisado su farmacocinética en este grupo de edad. Después de administrar digoxina por vía intravenosa, hay una fase de distribución rápida con una semivida aparente de 20 a 40 minutos seguida de una disminución exponencial más lenta de las concentraciones plasmáticas. En neonatos a término, la digoxina tiene un volumen aparente de distribución de 6 a 10 litros/kg. Los niños con bajo peso al nacer tienen un volumen de distribución de 4,3 a 5,7 litros/kg, mientras que en los niños mayores el volumen puede oscilar entre 10 y 22 litros/kg, que es de 1,5 a 2 veces los valores declarados en adultos. Se cree que este gran volumen de distribución en neonatos y lactantes a término se debe al aumento de la unión tisular, un mayor volumen de líquido extracelular y una ligera reducción de la unión a proteínas plasmáticas. La semivida plasmática aparente en neonatos sanos y enfermos es generalmente muy larga y puede variar de 20 a 70 horas en neonatos a término o de 40 a 180 horas en neonatos prematuros. La digoxina se elimina a un ritmo considerablemente más rápido en los lactantes que en los recién nacidos y paralelamente a la maduración de la función renal, suele observarse un marcado aumento de la tasa de aclaramiento entre el segundo y el tercer mes de vida. El gran volumen aparente de distribución, mayores valores de aclaramiento, y mayores concentraciones de digoxina en el tejido miocárdico y los glóbulos rojos de los lactantes podrían justificar la hipótesis tradicional de que los lactantes toleran la digoxina mejor que los adultos y que, en consecuencia, se necesitan dosis más altas en los lactantes. Sin embargo, los estudios han demostrado que, en los lactantes, como en los adultos, los signos tóxicos se hacen evidentes a concentraciones plasmáticas de digoxina superiores a 3 nanogramos/mL y que el rango terapéutico puede ser de 1,5 a 2 nanogramos/mL. **Metabolismo y excreción.** Aunque se ha notificado que la digoxina se excreta principalmente sin cambios en la orina, hay pruebas que sugieren que el metabolismo a veces puede ser extenso. Los metabolitos que se han detectado en la orina incluyen digoxigenina, dihidrodigoxigenina, mono- y bisdigitoxósidos de digoxigenina, y

	dihidrodigoxina. Se sabe que los monos y bisdigitoxósidos de digoxigenina son cardioactivos, mientras que la dihidrodigoxina es probablemente mucho menos activa que la digoxina. En aproximadamente el 10% de los pacientes hay una reducción considerable a metabolitos cardio inactivos, principalmente dihidrodigoxina, y el 40% o más de una dosis puede ser excretado en la orina como dihidrodigoxina. Se cree que la excreción de digoxina está mediada por la bomba de expulsión, la glicoproteína P, que transporta sus sustratos fuera de la célula. Esta puede ser la base de algunas interacciones hasta ahora mal entendidas, aunque la hipótesis ha sido cuestionada.
Datos Preclínicos de Seguridad	No reporta
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Propilenglicol Alcohol etílico Fosfato dibásico de sodio anhidro Ácido cítrico monohidrato Hidróxido de sodio/acido clorhídrico Agua para inyección
Incompatibilidades	No reporta
Período de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original
Modo de preparación	
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla de vidrio tipo I incoloro
Fecha de revisión de la monografía	15.04.2020
Referencias Bibliográficas	INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 19. Numeral 2.6.16. 26 de junio de 2007. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266685/acta19_2007.pdf/9eb9e975-dc71-ee02-b192-983bdb79b8ca?t=1561738991900. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 31. Numeral 2.1.47. Sesión extraordinaria – virtual. 24 de noviembre de 2008. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266681/acta31_2008_medicamentos.pdf/fa722ab3-e047-7d51-1f99-e5f49b002f7f?t=1561737717454 Martindale: the complete drug reference. 38 th edition. Pharmaceutical Press, UK. 2014. Paginas 1433, 1354,1356. Martindale: the complete drug reference. 36 th edition. Pharmaceutical Press, UK. 2009. Paginas 1259 - 1264. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-

	commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
11.12.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
27.02.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración IPP de acuerdo con actas 19/2007 y 31/2008 INVIMA.

Fecha emisión: 18/09/2020

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ABXEDA SLN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN-CO

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	BEVACIZUMAB 100mg
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2020MBT-0019816
CLASE DE PRODUCTO:	BIOTECNOLÓGICO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	29.09.2025
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LAFRANCOL S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	LAFRANCOL S.A.S.
TIPO REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	SINERGIUM BIOTECH S.A./MABXIENCE S.A.U/
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA CON FORMULA MEDICA
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	Medicamento esencial

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN
VIDA ÚTIL:	DOS (2) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR ENTRE 2 - 8°C. NO CONGELAR en su envase y empaque ori
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CJA X 1 VIAL VIDRIO TIPO I X 4mL
MUESTRA MÉDICA:	N/A
EMBALAJE:	De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Asociacion en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera linea en pacientes con carcinoma metastasico de colon o recto.
Carcinoma pulmonar no microcitico (cpnm) avanzado, metastasico o recurrente:
-Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera linea del CPNM no escamoso avanzado, metastasico o recurrente e irresecable.
-En combinacion con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastasico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del GEN EGFR.
Tratamiento de primera linea del cancer renal avanzado y/o metastasico en combinacion con interferon ALFA-2A (INF).
En combinacion con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cancer epitelial de ovario estadio III con citoreduccion sub-optima o no cirugia de cito-reduccion y estadio IV.
En asociacion con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecan más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastasico.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ABXEDA SLN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN-CO

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

CONTRAINDICACIONES: -Hipersensibilidad: a Bevacizumab; a cualquier componente de la formulación; a
productos de células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
-Metástasis al SNC sin tratamiento
-Embarazo

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:
- Perforación/fístula gastrointestinal: La perforación gastrointestinal (a veces fatal) en pacientes que reciben productos de Bevacizumab varía entre 0.3% y 3%; suspender los productos de Bevacizumab en pacientes con perforación GI. Una mayor incidencia de perforación GI se asocia con antecedentes de radiación pélvica previa. La mayoría de los casos de perforación GI ocurrieron dentro de los 50 días de la primera dosis de Bevacizumab. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fístulas y / o desviación del requerimiento de ostomía. Las fístulas serias (incluidas fístulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) se han reportado con mayor incidencia en pacientes que reciben productos de Bevacizumab (en comparación con pacientes que reciben quimioterapia), y la mayor incidencia ocurre en pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fístulas ocurrieron dentro de los 6 meses posteriores a la primera dosis de Bevacizumab. Los pacientes que desarrollan fístula vaginal gastrointestinal también pueden tener obstrucción intestinal que requiere intervención quirúrgica y desviación de la ostomía. Evite los productos de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con evidencia de afectación recto-sigmoidea (mediante examen pélvico) o afectación intestinal (en la tomografía computarizada) o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Descontinuar en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal, fístula traqueoesofágica, cualquier fístula de grado 4 o formación de fístulas que involucre cualquier órgano interno.

- Insuficiencia cardíaca: en una declaración científica de la American Heart Association, se ha determinado que Bevacizumab es un agente que puede causar toxicidad miocárdica directa reversible o exacerbar la disfunción miocárdica subyacente (magnitud: moderado / mayor) (AHA [Página 2016]). Bevacizumab no está indicado para su uso en combinación con quimioterapia basada en antraciclina. La incidencia de disfunción ventricular izquierda grado ≥3 fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (1% frente a 0,6%). Entre los pacientes que recibieron terapia previa con antraciclina, la incidencia de insuficiencia cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (4% frente a 0,6%). En pacientes no tratados previamente con neoplasia maligna hematológica, la incidencia de insuficiencia cardíaca y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) disminuyeron en los pacientes que recibieron Bevacizumab

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

con quimioterapia basada en antraciclina (en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina sola). La proporción de pacientes con una disminución de FEVI (desde el inicio) de ≥20% o una disminución desde el inicio del 10% hasta <50% fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab con quimioterapia en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (10% frente a 5%). El tiempo hasta el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo o la IC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis de Bevacizumab en la mayoría de los pacientes; La insuficiencia cardíaca se resolvió en casi dos tercios de los pacientes. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.

- Hemorragia: La hemorragia grave o mortal, que incluye hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y hemorragia vaginal, se produce hasta 5 veces más frecuentemente en pacientes que reciben productos de Bevacizumab. No administre productos de Bevacizumab a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis (≥2.5 ml de sangre roja). Interrumpir en pacientes que desarrollan hemorragia grado 3 a 4. Se ha informado hemorragia pulmonar grave o mortal en casi un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia para el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) con histología de células escamosas (no una indicación aprobada por la FDA), así como una pequeña porción de NSCLC con histología no escamosa; mientras que no ocurrieron casos en pacientes que recibieron solo quimioterapia. Las hemorragias menores, incluida la epistaxis de grado 1, pueden ocurrir comúnmente.

- Hipertensión: Bevacizumab puede causar y / o empeorar la hipertensión. La incidencia de hipertensión severa aumenta con los productos de Bevacizumab. Controle la hipertensión con terapia antihipertensiva. Monitoree la PA cada 2 a 3 semanas durante el tratamiento con Bevacizumab y regularmente después de la interrupción si ocurre o empeora la hipertensión inducida por Bevacizumab. Retener el tratamiento con Bevacizumab en pacientes con hipertensión grave que no esté controlado con el tratamiento médico (reanude Bevacizumab después de controlar la presión arterial). Interrumpa los productos de Bevacizumab en pacientes que experimenten una crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

- Reacciones a la infusión: pueden aparecer reacciones a la infusión (p. Ej., Hipertensión, crisis hipertensiva [asociadas con signos / síntomas neurológicos], sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad [grado 3], dolor en el pecho, escalofríos, cefalea, diaforesis) con la primera infusión (poco frecuente); las reacciones severas fueron raras. Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves / clínicamente insignificantes. Interrumpir la infusión para reacciones de infusión clínicamente significativas y considerar la reanudación a una velocidad más lenta después de la resolución. Suspender el Bevacizumab para la reacción de infusión severa y administrar la terapia médica apropiada

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

(por ejemplo, epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/o oxígeno).
- Mortalidad: Bevacizumab, en combinación con quimioterapia (o terapia biológica), se asocia con un mayor riesgo de mortalidad relacionada con el tratamiento; se identificó un mayor riesgo de eventos adversos fatales en un metaanálisis de 16 ensayos en el que se utilizó Bevacizumab para el tratamiento de diversos cánceres (cáncer de mama, cáncer colorrectal, NSCLC, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de células renales) y se comparó a la quimioterapia sola (Ranpura 2011).

- Fascitis necrosante: se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluidas muertes, en pacientes que reciben Bevacizumab, generalmente secundarios a complicaciones de cicatrización de heridas, perforación GI o formación de fístulas. Descontinuar en pacientes que desarrollan fascitis necrosante.

- Eventos adversos oculares: se han informado infecciones oculares graves y pérdida de la visión debido a la endoftalmitis por administración intravítrea (uso / ruta sin indicación).

- Osteonecrosis de la mandíbula (ONJ): según un documento de posición de la Asociación Americana de Cirujanos Maxilofaciales (AAOMS), la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación (MRONJ) se ha asociado con bisfosfonatos y otros agentes antirresortivos (Denosumab) y antiangiogénico agentes (p. ej., Bevacizumab, sunitinib) usados para el tratamiento de osteoporosis o malignidad. Los agentes antiangiogénicos, cuando se administran de forma concomitante con agentes antirresortivos, se asocian con un mayor riesgo de ONM. Otros factores de riesgo para MRONJ incluyen cirugía dentoalveolar (por ejemplo, extracción dental, implantes dentales), enfermedad dental inflamatoria preexistente y el uso concomitante de corticosteroides.

- El AAOMS sugiere que, si es médicamente permisible, el inicio de los agentes antiangiogénicos para el tratamiento del cáncer debe retrasarse hasta alcanzar la salud dental óptima (si se requieren extracciones, la terapia con antiangiogénesis debe retrasarse hasta que el sitio de extracción se haya mucosalizado o hasta después de una cicatrización ósea adecuada). Una vez que se inicia la terapia antiangiogénica para la enfermedad oncológica, se deben evitar los procedimientos que involucran lesiones óseas directas y la colocación de implantes dentales. Los pacientes que desarrollan ONM durante el tratamiento deben recibir atención de un cirujano oral (AAOMS [Ruggiero 2014]). También se han notificado casos de ONM no mandibular en pacientes pediátricos que recibieron Bevacizumab (el Bevacizumab no está aprobado para uso en pacientes pediátricos).

- Insuficiencia ovárica: en las mujeres premenopáusicas con tumores sólidos que reciben terapia adyuvante, la incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34% para el Bevacizumab con quimioterapia versus el 2% para la

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

quimioterapia sola. La recuperación de la función ovárica (reanudación de la menstruación, prueba de embarazo de â-HCG sérica positiva o nivel de FSH <30 mUI / ml) en todos los puntos en el período posterior al tratamiento después de la interrupción del Bevacizumab se demostró en aproximadamente una quinta parte de las mujeres que recibieron Bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del Bevacizumab sobre la fertilidad. Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas del riesgo potencial de falla ovárica antes del inicio del Bevacizumab.

- Síndrome de encefalopatía reversible posterior: se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES). Los síntomas (que incluyen dolor de cabeza, convulsiones, confusión, letargo, ceguera u otra visión o trastornos neurológicos) pueden ocurrir de 16 horas a 1 año después del inicio del tratamiento. PRES también puede estar asociado con hipertensión leve a severa. La resonancia magnética es necesaria para confirmar el diagnóstico de PRES. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan PRES. La resolución de los síntomas generalmente ocurre unos días después de la interrupción; sin embargo, las secuelas neurológicas pueden permanecer. La seguridad de la reiniciación del tratamiento después de PRES no se conoce.

- Proteinuria/síndrome nefrótico: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia y severidad de proteinuria. Grado 3 (tiras reactivas para la orina 4+ o> 3.5 g proteínas / 24 horas) y proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico) han ocurrido en estudios clínicos. La incidencia global de todos los grados de proteinuria en un estudio fue del 20%. La mediana de aparición de proteinuria fue de 5,6 meses (rango: 0,5 a 37 meses) después de la iniciación de Bevacizumab y el tiempo medio de resolución fue ~ 6 meses. La proteinuria no se resolvió en el 40% de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11,2 meses y requirió la interrupción del Bevacizumab en casi un tercio de los pacientes. Un análisis conjunto de 7 estudios encontró que el 5% de los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia experimentaron grados 2 a 4 de proteinuria (tira reactiva de orina 2+ o> 1 g de proteína / 24 horas o síndrome nefrótico), que se resolvió en casi tres cuartos de pacientes; Bevacizumab se reinició en el 42% de los pacientes, aunque casi la mitad de los pacientes que reiniciaron experimentaron proteinuria recurrente grados 2 a 4. Síndrome nefrótico ha ocurrido (raramente) en pacientes que reciben Bevacizumab, a veces con resultado fatal. En algunos casos, la biopsia renal de pacientes con proteinuria demostró hallazgos consistentes con microangiopatía trombótica. Un gran análisis retrospectivo que comparó el Bevacizumab con la quimioterapia con la quimioterapia sola encontró tasas más altas de elevaciones séricas de creatinina (1,5 a 1,9 veces el valor inicial) en pacientes que recibieron Bevacizumab; la creatinina sérica no volvió a la línea de base en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron Bevacizumab. Controle la proteinuria (mediante análisis de orina en tiras en serie) para determinar el desarrollo de proteinuria o el empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ABXEDA SLN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN-CO

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

Evaluar aún más con una recolección de orina de 24 horas para ≥2 + lecturas de la varilla de medición de la orina. Retener Bevacizumab para proteinuria ≥2 g / 24 horas; reanudar cuando <2 g / 24 horas. Suspender los productos de Bevacizumab en pacientes que desarrollan síndrome nefrótico. La proporción proteína / creatinina en la orina (UPCR) no parece correlacionarse con la proteína urinaria de 24 horas.

- Tromboembolismo: los productos de Bevacizumab se asocian con una mayor incidencia de eventos tromboembólicos arteriales (ATE), que incluyen infarto cerebral, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, isquemia múltiple, angina de pecho y otros ATE, cuando se usan en combinación con quimioterapia. La incidencia más alta de ATE ocurrió en pacientes con glioblastoma. La historia de ATE, diabetes o ≥65 años de edad puede presentar un riesgo aún mayor. Aunque los pacientes con cáncer ya están en riesgo de TEV, un metanálisis de 15 ensayos controlados ha demostrado un mayor riesgo de TEV en pacientes que recibieron Bevacizumab (Nalluri 2008). Los pacientes que recibieron Bevacizumab más quimioterapia tuvieron una mayor incidencia de TEV de grado 3 o superior en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Suspender el Bevacizumab en pacientes con TEE grave o TEV de grado 4, incluida embolia pulmonar (se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con Bevacizumab después de un TE).

- Complicaciones de cicatrización de heridas: La incidencia de curación de heridas y complicaciones quirúrgicas, incluidas las complicaciones graves y fatales, aumenta en los pacientes que reciben productos de Bevacizumab; descontinuar en pacientes que desarrollan complicaciones de curación de heridas que requieren intervención médica. Retenga los productos de Bevacizumab por lo menos 28 días antes de la cirugía electiva. No administre productos Bevacizumab durante al menos 28 días después de la cirugía y hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. En un estudio controlado en el cual Bevacizumab no se administró dentro de los 28 días de procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones de curación de heridas (incluidas complicaciones graves / mortales) fue mayor en pacientes con mCRC que se sometieron a cirugía mientras recibían Bevacizumab en comparación con pacientes que no recibieron Bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con glioblastoma recidivante o recidivante, la incidencia de eventos de curación de heridas fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en comparación con los pacientes que no recibieron Bevacizumab. En una revisión retrospectiva de las colocaciones del dispositivo de acceso venoso central (un procedimiento menor), se observó un mayor riesgo de dehiscencia de la herida cuando la colocación del puerto y la administración de Bevacizumab se separaron en <14 días (Erinjeri 2011). Si es posible, puede ser más apropiado esperar hasta por lo menos 6 a 8 semanas después de la interrupción del Bevacizumab para procedimientos quirúrgicos mayores (Cortes 2012; Gordon 2009).

Preocupaciones relacionadas con la enfermedad: -Insuficiencia renal: se

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

observó un aumento en la presión arterial diastólica y sistólica en una revisión retrospectiva de pacientes con insuficiencia renal (ClCr ≤60 ml / minuto) que recibieron Bevacizumab para el cáncer de células renales (Gupta 2011).

-Problemas concurrentes de terapia con medicamentos: Interacciones medicamentosas: pueden existir interacciones potencialmente significativas, que requieren ajuste de dosis o frecuencia, monitoreo adicional y / o selección de terapia alternativa. Consulte la base de datos de interacciones de medicamentos para obtener información más detallada.

-Poblaciones especiales: Ancianos: los pacientes ≥65 años de edad tienen una mayor incidencia de eventos trombóticos arteriales.

Parámetros de monitoreo - Controle la presencia de proteinuria / síndrome nefrótico con una tira reactiva de orina; recoger orina de 24 horas en pacientes con lectura ≥2 +. Controle la presión arterial cada 2 a 3 semanas; más frecuentemente si la hipertensión se desarrolla durante la terapia; continúe controlando la presión arterial después de suspenderla debido a la hipertensión inducida por Bevacizumab. Controle de cerca durante la infusión los signos / síntomas de una reacción a la infusión. Monitoree signos / síntomas de perforación GI o fístula (incluyendo dolor abdominal, estreñimiento, vómitos y fiebre), hemorragia (incluyendo epistaxis, hemoptisis, GI y / o sangrado del SNC), tromboembolismo (arterial y venoso), complicaciones de curación de heridas, e insuficiencia cardíaca.

- AMD (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la presión intraocular y la perfusión de la arteria retiniana. Monitoree los signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa y desprendimiento de retina (AAO 2011).

- Edema macular diabético (uso no indicado en la etiqueta): monitoree la agudeza visual, el grosor del subcampo central y la presión intraocular; monitorear signos / síntomas de endoftalmitis infecciosa, cataratas y desprendimiento de retina (AAO 2016).

- Telangiectasia hemorrágica hereditaria (uso no indicado en la etiqueta): mediciones del gasto cardíaco y respuesta radiológica hepática (mediante ecografía y exámenes de TC hepática) antes del tratamiento inicial y a los 3 y 6 meses después de la primera dosis.

-Consideraciones sobre el embarazo: Con base en los hallazgos en los estudios de reproducción animal y en el mecanismo de acción, Bevacizumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. La información de los informes posteriores a la comercialización después de la exposición durante el embarazo es limitada. Las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de la última dosis de Bevacizumab. El tratamiento con Bevacizumab también puede aumentar el riesgo de

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
ABXEDA SLN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN-CO

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

	insuficiencia ovárica y afectar la fertilidad; se desconocen los efectos a largo plazo sobre la fertilidad.
POSOLOGÍA:	
	SEGUN PRESCRIPCION MEDICA
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	INTRAVENOSA
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	AGENTES ANTINEOPLASICOS/
CÓDIGO ATC:	L01XC07
TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a este proceso.

FICHA TÉCNICA - MEDICAMENTOS

708928

1	**Nombre del medicamento**	BIPERIDENO MK 2MG
2	**Composición Cualitativa - Cuantitativa**	CADA TABLETA CONTIENE 2MG DE CLORHIDRATO DE BIPERIDENO
3	**Forma farmacéutica**	TABLETA
4	**Datos clínicos**	
	Indicaciones terapéuticas	ANTIPARKINSONIANO
	Posología	EL TRATAMIENTO POR VÍA ORAL SE DEBE INICIAR, AUMENTANDO GRADUALMENTE LA DOSIS EN FUNCIÓN DEL EFECTO TERAPÉUTICO SIN SOBREPASAR LOS 16 MG/DÍA EN ADULTOS O LOS 6 MG/DÍA EN NIÑOS. POR LO GENERAL, LA DOSIS PARA EL ADULTO ES DE UNA TABLETA TRES VECES AL DÍA, P
	Vías de administración	ORAL
	Contraindicaciones	GLAUCOMA, HIPERTROFIA PROSTATICA, ILEO PARALITICO O ESTENOSIS PILORICA, ADMINISTRESE CON PRECAUCION EN PACIENTES CON TAQUICARDIA.
	Advertencias y precauciones	SE HAN REPORTADO CASOS AISLADOS DE CONFUSIÓN MENTAL, EUFORIA, AGITACIÓN Y TRASTORNOS DE LA CONDUCTA EN PACIENTES SUSCEPTIBLES. SE PUEDE PRESENTAR EL SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO CENTRAL, AUNQUE SU APARICIÓN SE HA RELACIONADO A SOBREDOSIS O POR ADMINISTRACIÓN CONJUNTA CON OTROS ANTICOLINÉRGICOS. ÚSESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON EPILEPSIA (LOS ANTICOLINÉRGICOS DE ACCIÓN CENTRAL PUEDEN AUMENTAR LA TENDENCIA A CONVULSIONES). OCASIONALMENTE PUEDE PRODUCIR SOMNOLENCIA. DEBE EVITARSE EL CONSUMO DE ALCOHOL. LOS PACIENTES ADULTOS MAYORES, EN ESPECIAL AQUELLOS CON TRASTORNOS CEREBRALES DE ORIGEN VASCULAR O DEGENERATIVO, MUESTRAN (INCLUSO A DOSIS TERAPÉUTICAS), UNA MAYOR SUSCEPTIBILIDAD AL FÁRMACO, PUDIÉNDOSE PRESENTAR CON MAYOR FRECUENCIA LOS EFECTOS SECUNDARIOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.
	Interacciones	EL BIPERIDENO NO MODIFICA EL EFECTO ANTIPSICÓTICO DE LOS NEUROLÉPTICOS MÁS COMUNES, COMO HALOPERIDOL, TIORIDAZINA, TRIFLUOROPERAZINA, PERFENAZINA, ETC., CON LOS QUE ES MUY FRECUENTE QUE SE ASOCIE, PARA PREVENIR O CORREGIR LOS SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES QUE
	Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	CATEGORÍA C: ESTUDIOS EN ANIMALES HAN MOSTRADO UN EFECTO ADVERSO SOBRE EL FETO Y NO HAY ESTUDIOS ADECUADOS Y BIEN CONTROLADOS EN MUJERES EMBARAZADAS, SIN EMBARGO LOS BENEFICIOS PERMITEN UTILIZAR EL FÁRMACO EN MUJERES EMBARAZADAS A PESAR DE SUS RIESGOS POT
	Reacciones adversas	ENTRE LOS EFECTOS SECUNDARIOS, QUE HAN SIDO DESCRITOS CON EL BIPERIDENO, UTILIZADO A DOSIS TERAPÉUTICAS SE ENCUENTRAN: ADINAMIA, DISCINESIAS, MAREO, OBNUBILACIÓN, ESTREÑIMIENTO, SEQUEDAD ORAL, TRASTORNOS DE LA ACOMODACIÓN VISUAL, TRASTORNOS DE LA MICCIÓN (EN PACIENTES CON ADENOMA DE PRÓSTATA PUEDE PRESENTARSE RETENCIÓN URINARIA), AUMENTO DE LA FRECUENCIA CARDIACA, HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA Y ERUPCIONES CUTÁNEAS ALÉRGICAS (EN CASOS MUY RAROS).

	Sobredosis	LA SOBREDOSIS DE BIPERIDENO PRODUCE LOS SÍNTOMAS CENTRALES TÍPICOS DE LA INTOXICACIÓN CON ATROPINA (SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO CENTRAL). EL DIAGNÓSTICO CORRECTO DEPENDE DEL RECONOCIMIENTO DE LOS SIGNOS PERIFÉRICOS DEL BLOQUEO PARASIMPÁTICO QUE INCLUYEN PUPILAS DILATADAS Y "PEREZOSAS"; PIEL SECA Y CALIENTE; ENROJECIMIENTO FACIAL; DISMINUCIÓN DE LAS SECRECIONES DE BOCA, FARINGE, NARIZ Y BRONQUIOS; MAL ALIENTO; ELEVACIÓN DE LA TEMPERATURA, TAQUICARDIA, ARRITMIAS CARDIACAS, DISMINUCIÓN DE LOS SONIDOS INTESTINALES Y RETENCIÓN URINARIA. TAMBIÉN PUEDEN PRESENTARSE SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS COMO DELIRIO, DESORIENTACIÓN, ANSIEDAD, ALUCINACIONES, ILUSIONES, CONFUSIÓN, INCOHERENCIA, AGITACIÓN, HIPERACTIVIDAD, ATAXIA, PÉRDIDA DE LA MEMORIA, PARANOIA, COMBATIVIDAD Y CONVULSIONES. LA CONDICIÓN PUEDE PROGRESAR A ESTUPOR, COMA, PARÁLISIS, PARO CARDIACO Y RESPIRATORIO Y MUERTE.
5	**Propiedades Farmacológicas**	
	Fármaco Dinámicas- Farmacocinéticas	ABSORCIÓN: EL BIPERIDENO SE ABSORBE BIEN POR EL TRACTO GASTROINTESTINAL (87% DE LA DOSIS ADMINISTRADA) LOGRÁNDOSE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ENTRE 4 Y 5 NG/ML TRAS UNA DOSIS ÚNICA DE 4 MG POR VÍA ORAL. EL TIEMPO PARA ALCANZAR LA CONCENTRACIÓN PICO O MÁXIMA ES DE APROXIMADAMENTE UNA HORA Y MEDIA. METABOLISMO: ES METABOLIZADO MEDIANTE HIDROXILACIÓN HEPÁTICA (NO SE HAN REPORTADO METABOLITOS ACTIVOS). ELIMINACIÓN: SE ELIMINA PRINCIPALMENTE POR LAS HECES Y POR LA ORINA (48 HORAS DESPUÉS DE UNA SOLA ADMINISTRACIÓN, SÓLO SE DETECTAN CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS ENTRE 0,1 Y 0,2 NG/ML). N/A
6	**Datos Farmacéuticos**	
	Lista de excipientes	ALMIDON DE MAIZ, LACTOSA MONOHIDRATO, COPOLIVIDONA (KOLLIDON VA64), ESTEARATO DE MAGNESIO, AGUA PURIFICADA (SE EVAPORA DURANTE EL PROCESO)
	Incompatibilidades	NO SE CONOCEN
	Vida útil - estabilidad (Física - Química)	36 SE ESPERA QUE EL PRODUCTO SEA ESTABLE
	Modo de conservación	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
7	**Titular(es)**	TECNOQUIMICAS S.A. CALI-VALLE
8	**Fabricante(es)**	TECNOQUIMICAS S.A. JAMUNDI-VALLE
9	**Ciudad / País de origen**	COLOMBIA
10	**Registro Sanitario INVIMA**	2009M-012650-R1

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-59001
	FARMALAX®	VERSIÓN: 2
		VIGENTE DESDE: 2022-07-15

Nombre Genérico:	Bisacodilo	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Farmalax	Almacenar a temperaturas inferior a 30 °C, en el envase y empaque originales	
Clase Terapéutica:	Laxante		

Forma farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)	Registro Sanitario	CÓDIGO ATC
Gragea (Tableta con cubierta entérica)	Cada gragea contiene: Bisacodilo..... … 5 mg	Oral	2 años	INVIMA 2010M-0010359 (Colombia)	A06AB02
			3 años	Reg. San. 01159500718 (Nicaragua)	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Caja x 10 grageas	20006150-1	N.A.	PT59001A	Blister x10 grageas	7702184591017	Caja x 10 grageas	7702184590010	Paquete x 6 cajas	17702184590017	Caja Corrugada 1080 cajas (180 paquetes)	37702184590011
Caja x 100 grageas	20006150-5	N.A.	PT59009A	Blister x 20 grageas con precorte para separar en blister x 10 grageas	7702184590126	Caja x 100 Grageas	7702184590096	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 400 cajas	17702184590093

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Caja x 500 grageas	20006150-7	N.A.	PT59010A	Blister x 20 grageas con precorte para separar en blister x 10 grageas	7702184590126	Caja x 500 Grageas	7702184590102	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 72 cajas	17702184590109

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-59001
	FARMALAX®	VERSIÓN: 2
		VIGENTE DESDE: 2022-07-15

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Farmalax 5 mg x 10 grageas	34	77	10	0.7	4	34	77	60	4.2	26	224	331	494	0.8	4.4
Farmalax 5 mg x 100 grageas	53	62	23	7 g	18	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	214	326	488	2.8	7.5
Farmalax 5 mg x 500 grageas	62	112	53	35 g	81	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	191	320	482	2.5	6.0

**Los pesos son valores aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-59001
	FARMALAX®	VERSIÓN: 2
		VIGENTE DESDE: 2022-07-15

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP – 59001 E	Se actualiza formato Se incluye información del código IUM. Se incluye frase * *Los pesos son datos aproximados.* Se deja para el canal institucional solo la presentación caja x 500 tab.	2020-08-25
LEFP – 59001 V01	Se cambia la codificación del documento de LEFP a DPFP por solicitud de Gestión Integral. Se actualizan imágenes del producto. Se cambia caja corrugada y cantidad de cajas en presentación x 100 y 500 Tab. Se agregan casillas de dimensiones y pesos. Se ajusta los códigos CUM como esta en la página del INVIMA Se cambia la Fecha de vencimiento de 3 a 2 años Se modifican los códigos PT de las presentaciones Caja x 100 y 500 tabletas, por cambio en el tamaño de las cajas plegadizas, así como sus respectivos códigos EAN 13 y EAN 14.	2022-05-18
DPFP-59001 Versión	Se actualiza la cantidad de cajas en el embalaje de Farmalax 5 mg x 10 grageas. Se actualizan los pesos bruto y neto del embalaje. Se actualiza el peso bruto de embalaje Farmalax 5 mg x 500 grageas	2022-07-08

SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2022-07-08	Fecha: 2022-07-11	Fecha: 2022-07-11

SAFEBO ®

BOSENTAN

TABLETA RECUBIERTA

Research for Better Medicines



NOMBRE DE MARCA:
SAFEBO® 62,5 mg / SAFEBO® 125 mg

NOMBRE GENÉRICO:
Bosentan

FORMA FARMACÉUTICA:
Tableta Recubierta

GRUPO TERAPÉUTICO:
Antihipertensivo Pulmonar

CÓDIGO ATC:
C02KX01

Composición: SAFEBO® 62,5 mg: Cada tableta recubierta contiene: bosentan monohidrato, equivalente a Bosentan 62,5 mg
SAFEBO® 125 mg: Cada tableta recubierta contiene: bosentan monohidrato, equivalente a Bosentan 125 mg

Indicaciones: Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional tres o cuatro de hipertensión arterial pulmonar idiopática, familiar, asociada a enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia viral y otros fármacos y toxinas en pacientes que no responde adecuadamente a la terapia tradicional. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional II con enfermedad del tejido conectivo. Úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica.

Contraindicaciones y Adventencias: en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. En embarazo: se debe asegurar durante el tratamiento las medidas que evite el embarazo, pues malformaciones fetales se han informado en animales. Está contraindicado en pacientes con daño hepático moderado o severo, insuficiencia cardiaca. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas previamente y luego cada mes durante el tiempo de su empleo.

Presentación: Caja x 30, 60 tabletas.

Condiciones de Almacenamiento: Almacenar a temperatura inferior a 30 °C en su envase y empaque original.

Vida Útil: 36 meses

REGISTRO SANITARIO: SAFEBO® 62,5 mg: INVIMA 2020M-0015986-R1
SAFEBO® 125 mg: INVIMA 2015M-0015954

FABRICANTE: MSN LABS PRIVATE LTD - India
IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR: MSN LABS AMÉRICAS S.A.S.

Scope	Local
Type/Subtype	Gobierno y procedimiento > Formulario
Classification	Master Form
Title	Formato de fichas técnicas para Human Pharma
Document Name	BI-VQD-41913-S-AD06-SA-CO-QA
Document Number	BI-VQD-40911
Version	3.0
Previous Document Number	067-SOP-CO-QA-01015-Att06

INFORMACION GENERAL

Applicability Impacted Division(s)	Commercial - R/B-OPU
Owning/Issuing Division	Commercial - R/B-OPU
Signatories	See entry in Document Management System or print out

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

1.	**DESCRIPCIÓN GENERAL**	
1.1.	SKU	347279
1.2.	Nombre de Producto	BERODUAL, INHLI/20ML 1/0.5+0.25MG/ML CO
1.3	Presentación Comercial	Caja con frasco de vidrio ámbar tipo III, tapón de Polietileno y tapa en Polipropileno por 20 ml + inserto.
2.	**COMPOSICIÓN**	
2.1.	Principio Activo	Fenoterol Bromhidrato - Bromuro de Ipratropio Anhidro
2.2	Concentración	50.0mg. - 25.0 mg. c/100 mL
3.	**FORMA FARMACÉUTICA**	Solución para inhalación.
4.	**INDICACIÓN**	Berodual® es un broncodilatador para la prevención y el tratamiento de los síntomas de las enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias con limitación reversible del flujo aéreo como el asma y especialmente la bronquitis crónica, con o sin enfisema. Debe considerarse el tratamiento antiinflamatorio concomitante para los pacientes con asma bronquial y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) que responden a los esteroides.
5.	**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**	INHALACION ORAL
6.	**TIEMPO DE VIDA UTIL**	36 meses
7.	**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30º C, EN EL ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
8.	**FABRICANTE**	PHARMETIQUE S.A con domicilio en la Carrera 65 B No. 13-13 en BOGOTA - D.C.
9.	**REGISTRO SANITARIO**	INVIMA 2020M-003240-R3
10.	**CODIGO ATC**	R03AL01

Control de Cambios			
Versión	Descripción del cambio	Autor	Fecha
V.01	Se ajusta la ficha técnica al formato vigente	Yarelis Perez	22/Oct/2024
N/A	N/A	N/A	N/A
N/A	N/A	N/A	N/A

1. HISTORIA

SOP Nº	**Fecha de Vigencia**	**Breve descripción del cambio**	**Autor**	**SME**
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	14/10/2022	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez
BI-VQD-41913-S-AD06-SA-CO-QA	19/07/2023	Se modifica document para ajustar a nueva versión de template VQD	Nataly Ibañez	Nicolas Nacachian

Property of Boehringer Ingelheim Group of Companies - Use current version only and according to confidentiality principles

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
BI-VQD-41913-S-AD06-SA-CO-QA-V3.0	Ver vigencia en carátula	Se ajusta forma del documento así como ítems asociados a la información técnica. Se elimina ítems asociados ainformación Logistica como dimensiones y Codigos EAN	Yarelis Perez	Nicolas Nacachian

Property of Boehringer Ingelheim Group of Companies - Use current version only and according to confidentiality principles

Chalver Laboratorios	ANEXO FICHA TECNICA DE PRODUCTO ASPROMIO INHALADOR					ANEXO DT-024
FECHA DE APROBACIÓN	2023-09-27	FECHA EFECTIVA	2023-09-27	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN	2026-09-26	VERSION: 01 PAGINA 1 DE 2

INFORMACION GENERAL		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-0015094-R1	
NOMBRE COMERCIAL	ASPROMIO INHALADOR	
FORMA FARMACÉUTICA	SOLUCION PARA INHALACION	
PRINCIPIO ACTIVO Y CONCENTRACION	BROMURO DE IPRATROPIO 0,40000 MG	
CUM	20066836-1	
VIGENCIA REGISTRO	VIGENTE	
VIDA UTIL	2 AÑOS	
TITULAR	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA SAS	
CONDICION DE VENTA	CON FORMULA	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Inhalatorio	
INDICACIONES	Está indicado como broncodilatador para tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica, enfisema y asma.	
PRESENTACIONES COMERCIALES	Caja por 1 frasco de aluminio para aerosol por 10 ml - 200 Dosis + repuesto + inserto.	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	ESPECIFICACIONES
ASPECTO	Solución homogénea, incolora y libre de partículas extrañas.
IDENTIFICACION	TEST A. Impureza A:La mancha principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) corresponde con el cromatograma obtenido con la solución (6).
	TEST B: HPLC: El tiempo de retención del pico principal, obtenido al inyectar la muestra, es similar al obtenido con el estándar de referencia, preparados bajo las mismas condiciones de valoración.
IMPUREZA A	En el cromatograma obtenido con la solución 1, la única mancha correspondiente al Bromuro de 8s-isopropil-3β-hidroxitropanio (Impureza A) no es más intensa que la obtenida en el cromatograma de la solución 2 (2,0 %).
UNIFORMIDAD DE DOSIS	El producto cumple la uniformidad de dosis si los valores obtenidos están entre el 75,0 % y el 125,0 % del valor medio ó si 9 de los valores están entre el 75,0 %y el 125,0 % y todos están comprendidos entre el 65,0 % y el 135,0 %. Si dos o tres valores están fuera del intervalo entre el 75,0 % y el 125,0 %, se repite el ensayo con 20 aerosoles más. De los 30 valores encontrados no más de tres pueden estar fuera del intervalo comprendido entre el 75,0 % y el 125,0 % y ninguno puede estar fuera del intervalo comprendido entre el 65,0 % y el 135,0 %.
NUMERO DE DOSIS LIBERADAS POR FRASCO	Cada envase aerosol proporciona mínimo 200 dosis del preparado aerosol.
DEPOSICION DE LA DOSIS EMITIDA	No menos del 25,0 % de la cantidad de Bromuro de Ipratropio es depositado en la cámara inferior, por activación de la válvula.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	**ESPECIFICACIONES**
PRUEBA DE ESTANQUEIDAD	**La pérdida de peso promedio para los aerosoles no debe ser mayor a 525,0 mg/año y ninguno debe tener una pérdida mayor a 750,0 mg/año.** **Si un frasco tiene una pérdida mayor a 750,0 mg/año pero no mayor a 1,1 g /año, entonces se debe determinar la pérdida de peso con otros 24 frascos de aerosol. No más de dos frascos de la muestra total debe tener una pérdida de peso mayor a 750,0 mg/ año y ninguno de ellos debe tener una perdida mayor a 1,1 g/ año.**
VALORACION PRINCIPIO ACTIVO	**Bromuro Ipratropio: 20,0 µg /dosis** **Límites: 17,0 µg/dosis - 23,0 µg /dosis** **(85,0 % -115,0 %)**
ANALISIS MICROBIOLOGICO	**Recuento total de microorganimos aerobios:** **≤ 2 x 10^2 ufc/mL**
	Recuento de total de mohos y levaduras: **≤ 20 ufc/mL**
	Microorganismos específicos: **Ausencia de Pseudomonas aeruginosa (1 mL)** **Ausencia de Staphylococcus aureus (1 mL)** **Ausencia de Bacterias gram-negativas tolerantes a la bilis (1 mL)**

CONDICIONES TECNICAS	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	**Almacenar atemperatura inferior a 30ºc en su envase y empaque original**
OFICIAL EN	**BP**
PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACION	**Mantener lejos de fuentes de ignicion. Su envase NO DEBE PERFORARSE. Una perforación en el envase provoca cambios de presión pudiendo explotar y causar lesiones. En cuanto a gestión de residuos generados internamente estos son llevados a incineración y posterior disposición final en celdas de seguridad. La empresa responsable entrega acta de disposición, la cual cuenta con Licencia Ambiental.**



QF MARLEN RIOS OLAYA

Direccion Tecnica

Laboratorios Chalver de Colombia S.A.S.

1. Descripción general del producto

1.1 SKU:
347150

1.2 Descripción:
ATROVENT SOL INH 0,25MG/ML X 20ML

1.3 Composición:
Cada 1mL contiene Bromuro de Ipratropio 0,25mg

1.4 Forma farmacéutica:
Solución para inhalar

1.5 Indicaciones:

ATROVENT® está indicado como broncodilatador en el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida bronquitis crónica y enfisema.

ATROVENT® está indicado para el uso concomitante con beta-agonistas inhalados en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con enfermedad obstructiva crónica, incluidas bronquitis crónica y asma.

1.6 Vía de administración:
Inhalación

1.7 Código CUM:
1980804-2

1.8 IUM:
1B1012521000100

1.9 Código ATC:
R01AX03

1.10 Tiempo de Vida Útil:
36 meses

1.11 Condiciones de almacenamiento:
Consérvese a una temperatura no superior a 30°C, protegido de la luz y la humedad.

1.12 Registro sanitario No:
INVIMA 2021M-000227-R3

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

1.13 Presentaciones comerciales:

Caja plegadiza con frasco vidrio ámbar x 20 mL

1.14 Nombre del fabricante:

Pharmetique S.A

1.15 EAN 13:

7703381000395

1.16 EAN 14:

17703381000392

1.17 Datos físicos del producto

Dimensión de plegadiza	Peso plegadiza	Peso corrugado	Unidades de embalaje
Alto:7,6 cm Largo: 2,8cm Ancho: 2,8cm	58 g	N/A	150

2. HISTORIA

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	Ver vigencia en carátula	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez

1. Descripción general del producto

1.1 SKU:
112240

1.2 Descripción:
SPIRIVA RESPIMAT

1.3 Composición:
Tiotropio 2,5 µg de tiotropio por aplicación (2 aplicaciones por dosis).

1.4 Forma farmacéutica:
Solución inhalable

1.5 Indicaciones:

EPOC
SPIRIVA® RESPIMAT® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con EPOC (incluyendo bronquitis crónica y enfisema), el tratamiento de mantenimiento de la disnea asociada, la mejoría de la calidad de vida comprometida por la EPOC y la reducción de las exacerbaciones.
Asma
SPIRIVA® RESPIMAT® está indicado como tratamiento de mantenimiento complementario para la mejoría de los síntomas de asma, la mejoría de la calidad de vida y la reducción de las exacerbaciones en los pacientes mayores de 6 años de edad con asma, que continúan siendo sintomáticos con la administración de corticoesteroides inhalados.

1.6 Vía de administración:
Inhalatoria

1.7 Código CUM:
19991309-1

1.8 IUM:
1B1021891000100

1.9 Código ATC:
R03BB04

1.10 Tiempo de Vida Útil:
36 meses

1.11 Condiciones de almacenamiento:
Conservar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños, a temperaturas inferiores a 30°C.

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

1.12 Registro sanitario No:

INVIMA 2020M-0008294-R1

1.13 Presentaciones comerciales:

Caja x 1 Inhalador más dispositivo Respimat

1.14 Nombre del fabricante:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH y Co. KG.

1.15 EAN 13:

4048846010711

1.16 EAN 14:

N/A

1.17 Datos físicos del producto

Dimensión de plegadiza	Peso plegadiza	Peso corrugado	Unidades de embalaje
Alto: 11,0cm Largo: 4,0cm Ancho: 7,0cm	97,00g	N/A	70

2. HISTORIA

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	Ver vigencia en carátula	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

GlaxoSmithKline Colombia S.A.
Av. El Dorado No. 68B-45 Piso 9
Bogotá, D.C., Colombia
Tel: (571) 417 8686
Fax (571) 417 8692

PRODUCTO

ANORO® ELLIPTA®

DATOS GENERALES	
Codigo de Barras (EAN13)	7441026003065
Clasificación	Medicamento
Registro Sanitario No.	INVIMA 2021M-0016721-R1
Fecha de vigencia del registro	19/03/2026
Modalidad del registro	IMPORTAR Y VENDER
Condición de venta	VENTA CON FORMULA FACULTATIVA
División	TRADE
Línea	RESPIRATORIA

DATOS DE PRINCIPIO ACTIVO	
Principio Activo	BROMURO DE UMECLIDINIO, VILANTEROL TRIFENATATO
Código ATC	R03AL03
Concentración	55 mcg - 22 mcg
Forma Farmacéutica	Polvo para inhalación
Vía de administración	ORAL
Producto estéril	No
Franja	NINGUNA

DATOS DE LA PRESENTACIÓN COMERCIAL	
Presentación Comercial	Caja con inhalador x 30 dosis
Descipción de la Presentación	Caja con un inhalador conteniendo un mecanismo de blíster doble de foil laminado con 30 dosis usando como empaque secundario una bandeja de polipropileno sellada con foil laminado conteniendo adicionalmente silica gel como des
Envase	Inhalador
Empaque	Caja de Cartón
CUM	020073341-01
Empaque Estándar	24

ALMACENAMIENTO	
Condiciones de Almacenamiento	Conservar en su material de envase y empaque original en temperaturas inferioires a 30° C después de ser retirado de la bandeja de blister, el producto puede ser almacenado durante un periodo maximo de 6 semanas
Producto refrigerado	No
Tiempo de Vida Útil (meses)	24.0

ROLES	
Titular	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA
Nombre del Fabricante	GLAXOSMITHKLINE LLC
País De Origen	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
Importador	GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A. CON DOMICILIO EN BOGOTÁ D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA ANDEAN CLUSTER STANDARD FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO - ANDEAN CLUSTER-COLOMBIA

AC-RAFT-27 FICHA TÉCNICA – PULMICORT 0.5mg/mL

1. INFORMACION DE PRODUCTO

Forma farmacéutica:	Suspension para Nebulización					
Vía de Administración:	Inhalación					
Registro sanitario:	INVIMA 2020 M-006817-R2					
Principio activo y concentración	Budesonida micronizada 0,5 mg/mL					
Condiciones de almacenamiento:	Menos de 30°C					
Titular:	AstraZenca Colombia S.A.S.					
Fabricante:	AstraZenca AB					
Importador:	AstraZenca Colombia S.A.S.					
Tiempo de vida útil:	24 meses					
Presentación:	**CUM**	**Código de barras**	**Dimensiones (cm)**			**Peso (g)**
			Alto	**Ancho**	**Largo**	
Caja con sobre de Aluminio x 5 Ampolla	001980184-08	5000456055437	6.7	3.5	19.8	42.5

2. INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Ver Anexo 1.

Este documento ha sido entregado por AstraZeneca por solicitud de la institución, no se debe difundir sin autorización previa de AstraZeneca y es confidencial. Asegúrese de utilizar la última versión de este documento. Para mayor información por favor comuníquese directamente con AstraZeneca.

3. HISTORICO DE REVISION

Version	Descripción del cambio
1	Documento nuevo

Pulmicort® 0.5 mg/ml

budesonida

Suspensión para nebulización

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada unidad monodosis de 2 ml contiene 1 mg de budesonida.

Forma farmacéutica

Suspensión para nebulización estéril.
Suspensión blanquecina en una unidad monodosis de plástico.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento del asma bronquial.
Tratamiento de la laringotraqueobronquitis aguda (CRUP) en bebés y niños.

Posología y forma de administración

La dosis de la suspensión **Pulmicort®** para nebulización es individual. Las dosis diarias de hasta 1 mg pueden aplicarse en una sola administración. Las dosis mayores deben dividirse en dos administraciones al día.

Asma

Inicialmente debe utilizarse la dosis siguiente:

Niños mayores de 6 meses: de 0.25 a 0.5 mg al día. Si es necesario, la dosis puede aumentarse hasta 1 mg al día.

Adultos: de 1 a 2 mg al día.

Para el tratamiento de mantenimiento:

Niños mayores de 6 meses: de 0.25 a 2 mg al día.

Adultos: de 0.5 a 4 mg al día. En los casos muy graves, la dosis puede aumentarse aún más.

Laringotraqueobronquitis (crup)

En bebés y niños con crup, la dosis usual consiste en una sola administración de 2 mg de budesonida nebulizada.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

Cuadro de dosis:

Dosis (mg)	Volumen de suspensión **Pulmicort®** para nebulización	
	0.25 mg/ml	0.5 mg/ml
0.25	1 ml*	-
0.5	2 ml	-
0.75	3 ml	-
1	4 ml	2 ml
1.5	-	3 ml
2	-	4 ml

** debe diluirse a 2 ml con solución salina al 0.9% o con una solución para nebulización (véase "Instrucciones para utilizar correctamente el nebulizador").*

La dosis de mantenimiento debe ser la más baja posible.

Después de la administración de una dosis única, el efecto normalmente se manifiesta en unas cuantas horas. El efecto terapéutico máximo se alcanza solamente después de varias semanas de tratamiento. **Pulmicort®** está indicado para la profilaxis pero su efecto no se ha comprobado en las afecciones agudas.

Cuando se desee obtener un mayor efecto terapéutico, generalmente es preferible aumentar la dosis de **Pulmicort®** en lugar de combinarlo con corticoesteroides orales a fin de limitar el riesgo de efectos secundarios sistémicos.

Pacientes dependientes de corticoesteroides orales:

Para pasar de un tratamiento con corticoesteroides orales a **Pulmicort®**, el paciente debe encontrarse en un estado relativamente estable. Primero debe administrarse durante 10 días una dosis alta de **Pulmicort®** junto con la dosis del corticoesteroide oral que utilizaba el paciente. Luego la dosis debe reducirse progresivamente, por ejemplo por etapas mensuales de 2.5 mg de prednisolona o equivalentes, hasta llegar al nivel mínimo posible. En muchos casos el corticoesteroide oral puede suspenderse por completo.

Ya que la budesonida administrada con **Pulmicort®** en suspensión para nebulización llega a los pulmones con el aire inspirado, es importante que el paciente inhale tranquilamente y de manera regular por la boquilla del nebulizador.

Se carece de experiencia sobre el tratamiento en pacientes con disfunción hepática o renal. Ya que la budesonida se elimina principalmente por metabolismo hepático, es de esperarse que la exposición será mayor en pacientes con cirrosis hepática grave.

Instrucciones para utilizar correctamente el nebulizador

Pulmicort® en suspensión para nebulización debe administrarse con un nebulizador mecánico equipado con una boquilla o una mascarilla adecuada. El nebulizador debe conectarse a un

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

compresor con un flujo de aire adecuado (de 5 a 8 litros por minuto) y el volumen de llenado debe ser de 2 a 4 ml.

Nota: Es importante señalar al paciente que:

- debe leer cuidadosamente el *"Modo de empleo de **Pulmicort®** en suspensión para nebulización"*.
- los nebulizadores ultrasónicos no son adecuados para administrar **Pulmicort®** en suspensión para nebulización, por lo que no se recomiendan.
- **Pulmicort®** en suspensión para nebulización puede mezclarse con solución salina al 0.9% y con soluciones para nebulización de terbutalina, salbutamol, fenoterol, acetilcisteína, cromoglicato de sodio e ipratropio. La mezcla debe utilizarse en los siguientes 30 minutos.
- debe enjuagarse la boca con agua después de inhalar la dosis prescrita a fin de minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas.
- debe lavarse la cara con agua después de usar la mascarilla para evitar una irritación.
- debe limpiar y cuidar el nebulizador siguiendo las instrucciones del fabricante.

Los niños que no saben respirar por la boquilla pueden utilizar una mascarilla.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, primer trimestre del embarazo, tuberculosis pulmonar activa o quiescente, status asmaticus. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave e hipertensión arterial.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para minimizar el riesgo de candidiasis en la cavidad bucal y la garganta, el paciente debe enjuagarse la boca con agua después de la administración de cada dosis.

Úsese durante la lactancia solo si sus beneficios superan ampliamente sus riesgos.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con el ketoconazol, el itraconazol u otros inhibidores potentes de la enzima CYP3A4. Si esto es imposible, el intervalo entre las administraciones de los medicamentos debe ser lo más largo posible (véase "*Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*").

Se necesita un cuidado particular en los pacientes que cambian de un tratamiento con corticoesteroides orales a **Pulmicort®** ya que el riesgo de deficiencia suprarrenal puede persistir durante un tiempo considerable. También pueden estar expuestos a este riesgo los pacientes que hayan necesitado un tratamiento de emergencia con dosis altas de corticoesteroides o un tratamiento prolongado con la máxima dosis recomendada de corticoesteroides inhalados. Tales pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal en caso de estrés intenso. Durante los periodos de estrés o si se programa una cirugía, debe contemplarse la adición de un tratamiento con corticoesteroides sistémicos.

Al cambiar de un tratamiento con corticoesteroides orales a **Pulmicort®**, pueden reaparecer síntomas anteriores tales como dolor muscular y articular. En tales casos puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis del corticoesteroide oral. Si en casos aislados se presentan

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

cansancio, cefalea, náuseas, vómito o síntomas similares, debe sospecharse de un efecto insuficiente del corticoesteroide.

El cambio de un tratamiento con un corticoesteroide sistémico a **Pulmicort®** a veces revela la existencia de alergias, por ejemplo rinitis y eccema, que antes eran controladas por el tratamiento sistémico.

Se recomienda vigilar regularmente el crecimiento de los niños y adolescentes que reciben un tratamiento a largo plazo con corticoesteroides, independientemente de la vía de administración. Los beneficios del tratamiento con corticoesteroides deben sopesarse con respecto a los posibles riesgos de inhibición del crecimiento.

Como con otros tratamientos inhalados, puede ocurrir un broncoespasmo paradójico justo después de la administración. Si la reacción es intensa, debe reconsiderarse el tratamiento y, si es necesario, prescribir un tratamiento alternativo.

Debe indicarse a los pacientes que consulten a su médico si disminuye el efecto general del tratamiento porque las inhalaciones repetidas para ataques agudos de asma no deben retrasar la instauración de otro tratamiento importante. En caso de deterioro repentino, el tratamiento debe complementarse con la administración de corticoesteroides orales durante un periodo corto.

La disfunción hepática puede afectar la capacidad para eliminar la budesonida.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatia Serosa Central (CRSC).

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones clínicas importantes entre la budesonida y otros medicamentos antiasmáticos.

La administración concomitante de 200 mg de ketoconazol una vez al día aumentó seis veces en promedio las concentraciones plasmáticas de la budesonida oral (3 mg en una dosis única). Al administrar el ketoconazol 12 horas después de la budesonida, la concentración aumentó en promedio tres veces. Se carece de información acerca de esta interacción con la budesonida inhalada pero también se prevé un aumento considerable de las concentraciones plasmáticas con esta vía de administración. Esta combinación debe evitarse ya que no hay datos que permitan recomendar una determinada dosis. Si esto es imposible, el intervalo entre las administraciones del ketoconazol y de la budesonida debe ser lo más largo posible. También debe contemplarse una disminución de la dosis de budesonida. Otros inhibidores potentes de la enzima CYP3A4, como el itraconazol, también provocan aumentos pronunciados de las concentraciones plasmáticas de budesonida.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

Uso durante el embarazo y la lactancia

Embarazo

Los datos de aproximadamente 2000 embarazos no han revelado un aumento del riesgo de malformaciones a raíz del tratamiento con la budesonida. Los estudios en animales han demostrado que los glucocorticoides pueden provocar malformaciones (véase "*Datos de toxicidad preclínica*"), pero estos efectos no se consideran relevantes con la dosis recomendada para el ser humano.

Los estudios en animales también han revelado que la administración prenatal de un exceso de glucocorticoides puede contribuir a elevar el riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, de enfermedad cardiovascular a la edad adulta, de alteraciones permanentes de la densidad de los receptores de glucocorticoides, y del metabolismo y el comportamiento de los neurotransmisores, con exposiciones inferiores a las producidas por dosis teratógenas.

Durante el embarazo, el objetivo debe ser administrar la dosis mínima de budesonida que sea eficaz, tomando en cuenta el riesgo de deterioro del asma.

Lactancia

La budesonida se excreta en la leche materna humana. Sin embargo, no se prevén efectos en el lactante si se usan dosis terapéuticas de **Pulmicort®** en suspensión para nebulización. **Pulmicort®** en suspensión para nebulización puede emplearse durante la lactancia, úsese solo si sus beneficios superan ampliamente sus riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pulmicort® no afecta la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Hasta el 10% de los pacientes tratados normalmente presentarán reacciones adversas de naturaleza local.

Reacciones frecuentes (> 1/100)	*Vías respiratorias*:	Candidiasis orofaríngea, irritación leve de la garganta, tos, ronquera
Reacciones raras (< 1/1000)	*Trastornos generales:*	Angioedema, reacción anafiláctica
	SNC:	Nerviosismo, desasosiego, depresión, trastornos del comportamiento
	Piel:	Urticaria, exantema, dermatitis, equimosis
	Vías respiratorias:	Broncoespasmo

En vista del riesgo de candidiasis orofaríngea, el paciente debe enjuagarse la boca con agua después de cada dosis.

Con los glucocorticoides inhalados pueden presentarse raramente signos o síntomas de efectos glucocorticoides sistémicos, lo cual puede incluir una disminución de la función

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

suprarrenal y una reducción de la velocidad de crecimiento probablemente en función de la dosis, del tiempo de exposición, de la exposición previa y concomitante a corticoesteroides, y de la susceptibilidad individual.

Se han observado algunos casos de irritación facial al utilizar una mascarilla. Para evitar esta reacción, el paciente debe lavarse la cara después de usar la mascarilla.

Sobredosis

No se prevé que una sobredosis aguda de **Pulmicort®** en suspensión para nebulización, incluso muy alta, pueda causar problemas clínicos. Cuando se utilizan dosis altas de manera crónica, pueden tener lugar efectos glucocorticoides sistémicos tales como hipercortisolismo y depresión suprarrenal.

Propiedades farmacodinámicas

La budesonida es un glucocorticoide con un potente efecto antiinflamatorio local.
Grupo farmacoterapéutico: fármacos inhalados para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.
Código ATC: R03B A02

No se conoce el mecanismo de acción preciso de los glucocorticoides en el tratamiento del asma. Es probable que revistan importancia sus efectos antiinflamatorios tales como la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios y la inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por las citocinas. La actividad de la budesonida, medida según su afinidad por los receptores de glucocorticoides, es aproximadamente 15 veces mayor que la de la prednisolona.

La budesonida ejerce efectos antiinflamatorios que se manifiestan con una disminución de la obstrucción bronquial en las fases inmediata y retrasada de la reacción alérgica. En pacientes hiperreactivos, la budesonida reduce la sensibilidad de las vías respiratorias a la histamina y la metacolina.

Los estudios han demostrado que cuanto más pronto se inicie el tratamiento con la budesonida después de la aparición del asma, mejor será la función pulmonar.

Los estudios en voluntarios sanos mostraron que **Pulmicort®** Turbuhaler ejerce efectos en las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol en función de la dosis. Con las dosis recomendadas, **Pulmicort®** Turbuhaler produce un efecto en la función suprarrenal significativamente menor que 10 mg de prednisona, según las pruebas de estimulación con ACTH.

En niños mayores de 3 años no se han detectado efectos sistémicos con dosis de hasta 400 microgramos al día. Con dosis de 400 a 800 microgramos al día pueden presentarse signos bioquímicos de un efecto sistémico. Con dosis diarias superiores a 800 mg tales signos son frecuentes. Esta información se aplica a **Pulmicort®** tanto en aerosol para inhalación como en polvo para inhalación.

Aunque tanto el asma en sí como los corticoesteroides inhalados pueden provocar un retraso del crecimiento, estudios a largo plazo han demostrado que los niños y adolescentes tratados

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

con la budesonida inhalada alcanzan finalmente la estatura prevista a la edad adulta. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria del crecimiento (de aproximadamente 1 cm), generalmente durante el primer año de tratamiento.

El tratamiento inhalado con la budesonida es eficaz para la prevención del asma provocada por el esfuerzo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La budesonida inhalada se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se alcanza 30 minutos después de empezar la nebulización.

Distribución y metabolismo
La unión a las proteínas plasmáticas representa aproximadamente un 90% y el volumen de distribución es de alrededor de 3 litros/kg. La budesonida es objeto de una extensa biotransformación hepática de primer paso (alrededor del 90%), convirtiéndose en metabolitos con una baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los principales metabolitos, la 6-β-hidroxibudesonida y la 16-α-hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la actividad de la budesonida.

Eliminación
La budesonida se elimina por metabolismo, catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos se eliminan en la orina en forma intacta o conjugada. Sólo se han detectado cantidades insignificantes de budesonida intacta en la orina. La budesonida muestra una alta depuración sistémica (aproximadamente 1.2 litros/min) y su vida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es de 4 horas en promedio. La farmacocinética de la budesonida es proporcional a la dosis dentro de los límites terapéuticos.

Se desconoce la farmacocinética de la budesonida en niños y en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a la budesonida podría aumentar en los pacientes con insuficiencia hepática.

Datos de toxicidad preclínica

En estudios de toxicidad, la budesonida ha provocado únicamente los efectos esperados de los glucocorticoides.

La budesonida no ejerce efectos genotóxicos.

En estudios sobre la reproducción en animales, se demostró que los corticoesteroides como la budesonida provocan malformaciones (palatosquisis, malformaciones del esqueleto); sin embargo, estos resultados experimentales obtenidos en animales no parecen revestir importancia alguna para el ser humano al usar las dosis recomendadas.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

Lista de excipientes
Edetato disódico
Cloruro de sodio
Polisorbato 80
Ácido cítrico anhidro
Citrato de sodio
Agua para preparaciones inyectables

Incompatibilidades
Pulmicort® en suspensión para nebulización no debe mezclarse con medicamentos diferentes de los mencionados en el apartado “Instrucciones para utilizar correctamente el nebulizador”.

Plazo de caducidad
Consultar la fecha de caducidad en la caja de cartón externa.

Precauciones especiales de conservación
No almacenar a más de 30°C. No congelar.

Las unidades cerradas siempre deben conservarse en el sobre de aluminio y conservarse en posición recta en un lugar protegido de la luz.
Una vez abierto el sobre de aluminio, las unidades monodosis no usadas deben conservarse en el sobre para protegerlas de la luz.
Las unidades monodosis guardadas en un sobre abierto deben usarse en un plazo máximo de 3 meses. Una vez que se haya abierto una unidad monodosis, su contenido debe usarse en las 12 horas siguientes. Nótese que aunque se utilice solamente 1 ml, el volumen restante dejará de ser estéril.

Tamaño del envase
Consultar el tamaño del envase en la caja de cartón externa.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

Modo de empleo de Pulmicort® para nebulización

1. Antes de utilizarla, agitar suavemente en círculos la unidad monodosis para poner el contenido en suspensión.

2. Sostener la unidad monodosis en posición vertical (véase el dibujo) y abrirla girando la aleta.



3. Introducir perfectamente el extremo abierto de la unidad en el depósito del nebulizador y apretar suavemente.

La unidad monodosis lleva una línea (solamente en el caso de **Pulmicort®** 0.25 mg/ml y 0.5 mg/ml) que indica el volumen de 1 ml al invertir la unidad monodosis boca abajo. Si se va a utilizar solamente 1 ml, vaciar el contenido hasta que el nivel del líquido llegue a la línea indicadora.

Las unidades monodosis abiertas deben protegerse de la luz y utilizarse en un plazo máximo de 12 horas.

Nótese que aunque se utilice solamente 1 ml, el volumen restante dejará de ser estéril.

Antes de utilizar el resto del líquido, volver a poner en suspensión el contenido de la unidad monodosis agitándola suavemente en círculos.

NOTA:
1. Enjuáguese la boca con agua después de cada administración.
2. Si utiliza una mascarilla, asegúrese de que esté bien ajustada durante la inhalación. Lávese la cara después del tratamiento.

Limpieza
La cámara del nebulizador y la boquilla (o la mascarilla) deben limpiarse después de cada administración. Lavar las piezas del nebulizador con agua caliente utilizando un detergente suave o siguiendo las instrucciones del fabricante. Enjuagarlas perfectamente y secarlas conectando la cámara del nebulizador al compresor o a la entrada de aire.

Pulmicort® es una marca registrada del grupo AstraZeneca.
© AstraZeneca
AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia

PULMICORT® 0,5 mg/mL
IPP Clave: 1-2019
Versión en español: Doc ID-000223303
Versión en Inglés: Doc ID-004167823

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

PRESENTACIÓN COMERCIAL

PULMICORT® 0,5 mg / mL Estéril: Caja x 20 unidades monodosis de 2 mL. **PULMICORT**® 0,5 mg / mL Estéril: Caja x 5 unidades monodosis de 2 mL.

Reg. San. No. INVIMA 2007M-006817-R1.
Venta con fórmula médica. Mantener fuera del alcance de los niños.
Mayor información Departamento Médico de
AstraZeneca Colombia S.A.S.
Bogotá, D.C., Colombia.

Fecha de revisión del texto: Junio de 2019
Fecha de preparación de la versión: Junio de 2019

IPP Clave: 1-2019
Versión en español: Doc ID-000223303
Versión en Inglés: Doc ID-004167823

Cod Mat Prom: CO-5429
Fecha de Preparación Marzo 2021
AstraZeneca Colombia SAS, Cra 7 # 71-21, Torre A, Piso 19, tel.: 3257200
En Caso de Evento Adverso, repórtelo en Colombia a la línea 018000111561.
Registro Sanitario Reg. INVIMA 2020 M-006817-R2
Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia. En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561, a patientsafetycolombia@astrazeneca.com o ingrese a https://aereporting.astrazeneca.com y seleccione en país Colombia. Detalles de la política de privacidad para eventos adversos en el siguiente link: https://bit.ly/2ZsHh5J.
Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:35 GMT+01:00

Chalver Laboratorios	ANEXO FICHA TECNICA DE PRODUCTO INFLABON INHALADOR 200 MCG					ANEXO DT-024
FECHA DE APROBACIÓN	2023-09-27	FECHA EFECTIVA	2023-09-27	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN	2026-09-26	VERSION: 01 PAGINA 1 DE 2

INFORMACION GENERAL		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-0010401-R1	
NOMBRE COMERCIAL	INFLABON INHALADOR 200 MCG	
FORMA FARMACÉUTICA	SOLUCION PARA INHALACION	
PRINCIPIO ACTIVO Y CONCENTRACION	BUDESONIDA 400,0 MG/ EQUIVALENTE A 200 MCG/ 100 ML	
CUM	20008220-1	
VIGENCIA REGISTRO	VIGENTE	
VIDA UTIL	2 AÑOS	
TITULAR	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.	
CONDICION DE VENTA	CON FORMULA	
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Inhalatorio	
INDICACIONES	INFLABON esta indicado en el tratamiento del asma bronquial	
PRESENTACIONES COMERCIALES	Caja por 1 frasco de aluminio x 10 ml, con válvula dosificadora y tapa pulsadora plástica.	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	ESPECIFICACIONES
ASPECTO	Solución homogénea, incolora y libre de partículas extrañas.
IDENTIFICACION	TEST A. U.V.: Presenta un pico de máxima absorción a 247 nm.
	TEST B HPLC: El tiempo de retención del pico principal, obtenido al inyectar la muestra, es similar al obtenido con el estándar de referencia, preparados bajo las mismas condiciones de valoración.
SUSTANCIAS RELACIONADAS	Impureza individual: Menor o igual a 0,5%. Impurezas totales: Menor o igual a 1,5%.
EPIMERO A	Epímero A debe estar entre 40,0% y 51,0% de la suma de áreas de los dos epímero.
UNIFORMIDAD DE LA DOSIS LIBERADA	El producto cumple la uniformidad de dosis si los valores obtenidos están entre el 75,0 % y el 125,0 % del valor medio ó si 9 de los valores están entre el 75,0 %y el 125,0 % y todos están comprendidos entre el 65,0 % y el 135,0 %. Si dos o tres valores están fuera del intervalo entre el 75,0 % y el 125,0 %, se repite el ensayo con 20 unidades más. De los 30 valores encontrados no más de tres pueden estar fuera del intervalo comprendido entre el 75,0 % y el 125,0 % y ninguno puede estar fuera del intervalo comprendido entre el 65,0 % y el 135,0 %.
NUMERO DE DOSIS LIBERADAS POR FRASCO	Cada frasco proporciona mínimo 200 dosis del producto.
PRUEBA DE ESTANQUEIDAD	La pérdida de peso promedio para las unidades de producto no debe ser mayor a 525,0 mg/año y ninguno debe tener una pérdida mayor a 750,0 mg/año. Si un frasco tiene una pérdida mayor a 750,0 mg/año pero no mayor a 1,1 g /año, entonces se debe determinar la pérdida de peso con otros 24 frascos del producto. No más de dos frascos de la muestra total debe tener una pérdida de peso mayor a 750,0 mg/ año y ninguno de ellos debe tener una perdida mayor a 1,1 g/ año.
VALORACION PRINCIPIO ACTIVO	Principio Activo: Budesónida 200,0 µg / Dosis Límites: 160,0 µg / Dosis – 240,0 µg / Dosis (80,0 % -120,0 %)

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD	
PARAMETRO	**ESPECIFICACIONES**
ANÁLISIS MICROBIOLOGICO	**Recuento total de microorganimos aerobios:** **≤ 2 x 10^2 ufc/mL**
	Recuento de total de mohos y levaduras: **≤ 20 ufc/mL**
	Microorganismos específicos: **Ausencia de Pseudomonas aeruginosa** **(1 mL).** **Ausencia de Staphylococcus aureus (1 mL).** **Ausencia de Bacterias gram-negativas tolerantes a la bilis (1 mL).**

CONDICIONES TECNICAS	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	**Almacenar a temperatura inferior a 30°c, en su envase y empaque original.**
OFICIAL EN	**BP**
PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINACION	**Mantener lejos de fuentes de ignicion. Su envase NO DEBE PERFORARSE. Una perforación en el envase provoca cambios de presión pudiendo explotar y causar lesiones. En cuanto a gestión de residuos generados internamente estos son llevados a incineración y posterior disposición final en celdas de seguridad. La empresa responsable entrega acta de disposición, la cual cuenta con Licencia Ambiental.**



QF MARLEN RIOS OLAYA

Direccion Tecnica

Laboratorios Chalver de Colombia S.A.S.

FICHA DE ALMACENAMIENTO PRODUCTOS ASTRAZENECA

PRODUCTO:

SYMBICORT TURBUHALER 160/4.5 µg/dosis y 320/9 µg/dosis

Symbicort Turbuhaler. 160/4.5 y 320/9 µg/dosis

N° CAS: Ninguno asignado para el producto

N° CE: No hay ninguno asignado al producto

IDENTIFICACIÓN DE LA EMPRESA

AstraZeneca Colombia S.A.

Cra 7 N° 71-21 Piso 19, Torre A,

Apartado Aéreo 93799 Bogotá

(571)3257200[COLOMBIA] (lunes a viernes 8:00 a.m.-5:00 p.m.)

Teléfono de emergencia: ((+44(0) 1235 239 670)

1. MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

1.1MANIPULACIÓN

Controlar la formación de polvo. No respirar el polvo. Evítese el contacto con los ojos y la piel.

1.2CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

No conserve a más de 30°C

1.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

2 años

1.4. BUENAS PRÁCTICAS

El producto debe ser recibido, almacenado, manipulado y distribuido en lugares y con procesos que cumplan con Buenas Practicas de Almacenamiento y distribución.

3. CONTROLES DE EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN PERSONAL

3.1 EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

Debe basarse en la regulación actual, Los factores que influyen en el tiempo de penetración son: la concentración del producto y la duración de la exposición, la permeabilidad, la temperatura de contacto, etc. En un incendio debe usarse equipo de respiración autónomo.

4. ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD

ESTABILIDAD Estable en condiciones normales

INCOMPATIBILIDADES no se conocen materiales incompatibles.

5. MEDIDAS DE PRIMEROS AUXILIOS

5.1PROCEDIMIENTOS DE PRIMEROS AUXILIOS.

INHALACIÓN Apartar al paciente del lugar de exposición; Mantenerlo abrigado y en reposo Acudir al medico inmediatamente.

PIEL Quitarse la ropa contaminada. Lavar la piel con agua. Si se presentaran síntomas (irritación o ampollas), acudir al medico.

OJOS Irrigar con solución lava ojos o con agua clara, manteniendo los parpados separados durante 10 minutos como mínimo, Consulte su medico.

INGESTIÓN Lavar la boca con agua y dar a beber 200-300mL. NO induzca el vómito como medida de primeros auxilios. Acudir al medico.

6. MEDIDAS PARA EXTINCIÓN DE INCENDIOS

PELIGROS: La descomposición térmica liberará vapores Tóxicos y corrosivos.

AGENTES EXTINTORES DEL FUEGO: Agua pulverizada, espuma, polvo seco o CO_2.

7. MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

Asegúrese de usar protección personal adecuada, durante los derrames. Asegúrese de que ese dispone de una ventilación adecuada. Evitar que penetre a los sumideros. Transferir a un contenedor adecuado para su gestión posterior. Lavar el área del derrame con agua y detergente.

AstraZeneca

FICHA DE ALMACENAMIENTO PRODUCTOS ASTRAZENECA

PRODUCTO:

SYMBICORT RAPIHALER® 160/4.5 MCG/INHALACION

SYMBICORT RAPIHALER ® 80/4.5 MCG/INHALACIÓN

Budesonida/Formoterol

N° CAS: Ninguno asignado para el producto

N° CE: No hay ninguno asignado al producto

IDENTIFICACIÓN DE LA EMPRESA AstraZeneca Colombia S.A.S

Cra 7 N° 71-21 Piso 19, Torre A,

(571)3257200 [COLOMBIA]

(Lunes a Viernes 8:00 a.m.-5:00 p.m.)

Teléfono de emergencia: (+44(0) 1235 239 670)

1. MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

1.1 MANIPULACIÓN

Evítese el contacto con los ojos y con la piel. Las salpicaduras de líquido o el aerosol pueden ocasionar quemaduras por congelación en la piel y los ojos.

1.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura inferior a 30°C.

Consérvese el recipiente en lugar fresco y bien ventilado.

1.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

2 años

1.4. BUENAS PRÁCTICAS

El producto debe ser recibido, almacenado, manipulado y distribuido en lugares y con procesos que cumplan con Buenas Prácticas de Almacenamiento y distribución.

2. CONTROLES DE EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN PERSONAL

2.1 EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

Debe basarse en la regulación actual, Los factores que influyen en el tiempo de penetración son: la concentración del producto y la duración de la exposición, la permeabilidad, la temperatura de contacto, etc. En un incendio debe usarse equipo de respiración autónomo.

3. ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD

3.1 ESTABILIDAD: Estable en condiciones normales. Mantenerlo alejado de fuentes de calor e ignición.

3.2 REACTIVIDAD: No se conocen peligros de reactividad en circunstancias normales.

4. MEDIDAS DE PRIMEROS AUXILIOS

DESCRIPCIÓN DE LOS PRIMEROS AUXILIOS.

4.1 INHALACION: Apartar al paciente del lugar de exposición; Mantenerlo abrigado y en reposo Acudir al médico inmediatamente.

4.2 CONTACTO CON LA PIEL: Quitarse la ropa contaminada. Lavar la piel con agua. Si se presentaran síntomas (irritación o ampollas), acudir al médico.

4.3 CONTACTO CON LOS OJOS: Irrigar con solución lava ojos o con agua clara, manteniendo los parpados separados durante 10 minutos como mínimo, acudir al médico.

4.4 INGESTIÓN: Lavar la boca con agua y dar a beber 200-300mL de agua. NO induzca el vómito como medida de primeros auxilios. Acudir al médico.

5. MEDIDAS PARA EXTINCIÓN DE INCENDIOS

5.1 AGENTES EXTINTORES DEL FUEGO: Agua pulverizada, espuma, polvo seco o CO2. Tiene que usarse agua pulverizada para enfriar los recipientes.

5.2 PELIGROS: La descomposición térmica liberará vapores tóxicos y corrosivos. El calentamiento de los recipientes pueden dar lugar al aumento de la presión con riesgo de explosión.

AstraZeneca

5.3 MEDIDAS ESPECIALES: En un incendio debe usarse equipo de respiración autónomo y prendas de protección adecuadas. Impedir la contaminación de las aguas superficiales o subterráneas por el agua que ha servido a la extinción de incendios.

6. MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

Asegúrese de usar protección personal adecuada (incluyendo respiratoria), durante los derrames. Asegúrese de que ese dispone de una ventilación adecuada. Evitar que penetre a los sumideros. Transferir a un contenedor adecuado para su gestión posterior. Lavar el área del derrame con agua y detergente.

FICHA DE ALMACENAMIENTO PRODUCTOS ASTRAZENECA

PRODUCTO QUÍMICO:

VANNAIR (80/4.5 mcg/dosis)

Vannair o Symbicort pMDI (80,4.5 mcg/dosis)

N° CAS: Ninguno asignado para el producto

N° CE: No hay ninguno asignado al producto

IDENTIFICACIÓN DE LA EMPRESA

AstraZeneca Colombia S.A.

Cra 7 N° 71-21

Piso 19, Torre A,

(571)3257200[COLOMBIA] (Lunes a Viernes 8:00 a.m.-5:00 p.m.)

Teléfono De emergencia: +44(0)1235239670

1. MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

1.1MANIPULACIÓN

Evítese el contacto con los ojos y con la piel. Las salpicaduras con el líquido pueden ocasionar quemaduras por congelación en la piel y los ojos.

1.2CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura inferior a 30ºC.

En lo posible conserve en un lugar fresco y ventilado

1.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

2 años

1.4. BUENAS PRÁCTICAS

El producto debe ser recibido, almacenado, manipulado y distribuido en lugares y con procesos que cumplan con Buenas Practicas de Almacenamiento y distribución.

3. CONTROLES DE EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN PERSONAL

3.1 EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL

Debe basarse en la regulación actual, Los factores que influyen en el tiempo de penetración son: la concentración del producto y la duración de la exposición, la permeabilidad, la temperatura de contacto, etc. En un incendio debe usarse equipo de respiración autónomo.

4. ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD

ESTABILIDAD Estable en condiciones normales. Mantenerlo alejado de fuentes de calor e ignición

5. MEDIDAS DE PRIMEROS AUXILIOS

5.1PROCEDIMIENTOS DE PRIMEROS AUXILIOS.

INHALACIÓN Apartar al paciente del lugar de exposición; Mantenerlo abrigado y en reposo Acudir al medico inmediatamente.

PIEL Quitarse la ropa contaminada. Lavar la piel con agua. Si se presentaran síntomas (irritación o ampollas), acudir al medico.

OJOS Irrigar con solución lava ojos o con agua clara, manteniendo los parpados separados durante 10 minutos como mínimo, Consulte su medico.

INGESTIÓN Lavar la boca con agua y dar a beber 200-300mL. NO induzca el vómito como medida de primeros auxilios. Acudir al medico.

6. MEDIDAS PARA EXTINCIÓN DE INCENDIOS

PELIGROS: La descomposición térmica liberará vapores Tóxicos y corrosivos. El calentamiento de los recipientes pueden dar lugar al aumento de la presión con riesgo de explosión.

AGENTES EXTINTORES DEL FUEGO: Agua pulverizada, espuma, polvo seco o CO_2.

7. MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

Asegúrese de usar protección personal adecuada (incluyendo respiratoria), durante los derrames. Asegúrese de que ese dispone de una ventilación adecuada. Evitar que penetre a los sumideros. Transferir a un contenedor adecuado para su gestión posterior. Lavar el área del derrame con agua y detergente. Destruir controladamente o pre destruidos.

AstraZeneca

FICHA TÉCNICA

Información Básica	
SKU:	95005083
Nombre:	TRANSTEC 35 MCG PATCH A 5 COL
Concentración:	Buprenorfina 20mg
Presentación	Caja x cinco parches transdérmicos
Código CUM	019967651-02
Registro sanitario No:	INVIMA 2016M-0006025-R1
Código de barras:	4032129047914
EAN 14	14032129047911
Fabricante:	LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME AG
Empaque	
Tipo:	Caja x cinco parches transdérmicos
Largo (mm):	17,54
Alto (mm):	105,07
Ancho (mm):	108,64
Peso (kg):	0,04
Embalaje	
Cantidad por embalaje:	80,00
Largo (mm):	142,00
Alto (mm):	377,00
Ancho (mm):	545,00
Peso (kg):	4,30
Información de Seguridad	
Condiciones de almacenamiento:	Mantener en su envase original a una temperatura menor a 30°C, almacenar en un lugar fresco y seco.
Condiciones de manejo:	Leer advertencias y contraindicaciones en la etiqueta.
Observaciones:	No utilizar este producto después de la fecha de vencimiento.

Fecha de Impresión: martes, 12 de marzo de 2019

FICHA TÉCNICA

Información Básica	
SKU:	95005083
Nombre:	TRANSTEC 35 MCG PATCH A 5 COL
Concentración:	Buprenorfina 20mg
Presentación	Caja x cinco parches transdérmicos
Código CUM	019967651-02
Registro sanitario No:	INVIMA 2016M-0006025-R1
Código de barras:	4032129047914
EAN 14	14032129047911
Fabricante:	LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME AG
Empaque	
Tipo:	Caja x cinco parches transdérmicos
Largo (mm):	17,54
Alto (mm):	105,07
Ancho (mm):	108,64
Peso (kg):	0,04
Embalaje	
Cantidad por embalaje:	80,00
Largo (mm):	142,00
Alto (mm):	377,00
Ancho (mm):	545,00
Peso (kg):	4,30
Información de Seguridad	
Condiciones de almacenamiento:	Mantener en su envase original a una temperatura menor a 30°C, almacenar en un lugar fresco y seco.
Condiciones de manejo:	Leer advertencias y contraindicaciones en la etiqueta.
Observaciones:	No utilizar este producto después de la fecha de vencimiento.

Fecha de Impresión: martes, 12 de marzo de 2019

Eurofarma
Colombia

FICHA TECNICA DE PRODUCTO	
1. NOMBRE DEL PRODUCTO	**BUPRION® 150mg**
2. ACTIVO Y CONCENTRACIÓN	Bupropión 150 mg
3. FORMA FARMACEUTICA	Tabletas de liberación prolongada
4. PRESENTACIONES COMERCIALES	**Comercial:** Caja plegadiza x12, 30 y 60 tabletas **Muestra médica:** Caja plegadiza x 6 y 12 tabletas
5. REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2014 M- 0015152
6. VIDA UTIL	24 meses
7. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO	15/08/2019
8.TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	Eurofarma Colombia S.A.S.
9. FABRICANTE	Eurofarma Laboratorios S.A.
10. COMERCIALIZADOR	Eurofarma Colombia S.A.S.
11. CODIGO CUM	
Caja por 12 tabletas en blister aluminio - aluminio de 6 unidades cada uno.	020058938 01
Caja por 30 tabletas en blister aluminio - aluminio de 10 unidades cada uno	020058938 02
Caja por 60 tabletas recubiertas en blister aluminio - aluminio de 10 unidades cada uno	020058938 03
Muestra medica: caja por 6 tabletas en blister aluminio - aluminio de 6 unidades.	020058938 04
Muestra medica: caja por 12 tabletas en blister aluminio - aluminio de 6 unidades cada uno.	020058938 05
12. CODIGO ATC	N07BA02
13. GRUPO TERAPEUTICO	Antidepresivo
14. CONDICION DE VENTA	Con formula facultativa
15. FRANJAS ESPECIALES	Ninguna
16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	
Almacenar a temperatura inferior a 30°C	
Fecha de emisión: 19 de julio de 2018	

Gladys Galvis M

Gladys Galvis
Directora técnica

FICHAS TECNICAS
LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

NOMBRE:	PROLASTAT TABLETAS
TITULAR:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A. BOGOTÁ
FABRICANTE:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A. BOGOTÁ
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
VIA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
FORMA FARMACÉUTICA:	TABLETA
PRINCIPIOS ACTIVOS:	CONTIENE: CABERGOLINA 0,5 mg
EMPAQUE PRIMARIO:	FRASCO DE VIDRIO AMBAR
PRESENTACIONES:	CAJA CON UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 2 TABLETAS CAJA CON UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 4 TABLETAS CAJA CON UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 8 TABLETAS INSTITUCIONAL CAJA CON UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 4 TABLETAS CAJA CON UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 8 TABLETAS MUESTRA MÉDICA CAJA CON UN FRASCO DE VIDRIO AMBAR X 2 TABLETAS
INDICACIONES:	TRATAMIENTO DE DESORDENES HIPERPROLACTINEMICOS SUPRESION DE LA LACTANCIA E INHIBICION DE LA LACTANCIA YA ESTABLECIDA.
VIDA UTIL:	DOS AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30 ° C
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2016M-0011527 - R1
VIGENCIA:	15 DE JUNIO DE 2021
FECHA DE ELABORACIÓN:	10 DE NOVIEMBRE DE 2018

LEGAL

PRODUCTO:	MIGRADOL ® TABLETAS
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2020M-0015671-R1
EXPEDIENTE:	20077272
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICION DE VENTA:	Con prescripción médica.
VENCIMIENTO RS:	07/2025
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS SAS
FABRICANTE:	NUTRI MACK SAS
CODIGO DE BARRAS:	7707367050602
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación.

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Tabletas
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene 1 mg de Ergotamina Tartrato y 100 mg de Cafeína Anhidra.
PRESENTACIONES:	Caja por 10, 20, 50 y 100 tabletas
MATERIALES:	PVC, Aluminio y papel maule
DESCRIPCION:	Tableta

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	La Ergotamina pertenece a una clase de medicamentos llamados alcaloides de cornezuelo de centeno. Funciona en conjunto con la Cafeína al prevenir que los vasos sanguíneos se expandan provocando las cefaleas.
MECANISMO DE ACCION:	Las principales acciones farmacológicas se deben a la actividad agonista parcial en los alfa-adrenoceptores y en algunos subtipos de receptores 5-HT. Pueden comportarse como alfa-bloqueantes, al mismo tiempo que produce vasoconstricción intensa y duradera de arterias del territorio muscular, coronarias y vasos extracraneales, con elevación de la presión arterial.

ELABORADO POR	REVISADO POR	APROBADO POR
C. Ramirez	P/P	
Asistente Dirección Técnica	Director Aseguramiento de Calidad	Director Técnico
Fecha: 05/10/2020	Fecha: 05/10/2020	Fecha: 05/10/2020

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	Se ha propuesto que su acción constrictora en las arterias del territorio de la carótida externa, junto con una acción antagonista de la intensa constricción que aparece en el territorio de la carótida interna, explicaría el alivio sintomático que producen en el ataque agudo de migraña. Sin embargo, su acción es más compleja y en ella interviene la activación de receptores 5-HT_{1D}. Estos receptores están situados en terminaciones sensoriales del trigémino y su activación produce la inhibición de la liberación de mediadores nociceptivos y vasodilatadores que intervienen en la inflamación neurógena de vasos meníngeos.
FARMACOCINETICA:	La Cafeína se absorbe fácilmente después de su administración oral, se distribuye por todos los tejidos, compartimentos y atraviesa la barrera placentaria. Se elimina por metabolismo hepático y se excreta en la orina sin cambios. Tiene vida media plasmática de 3,5 h. La administración simultánea de 100 mg de cafeína por 1 mg de ergotamina aumenta doblemente el índice de absorción y la concentración plasmática máxima. Se absorbe por vía oral con gran facilidad, se distribuye rápido por todos los tejidos Tanto en la orina como en las heces se encuentran cantidades mínimas del medicamento no metabolizado. Su secuestro en diversos tejidos explica la acción terapéutica prolongada, no obstante, su vida media es casi 2 h.
INDICACIONES:	Crisis agudas de migraña y los tipos de cefalea relacionados con cefalea vascular.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Lactantes: evitar si es posible, vigilar efectos adversos en el lactante (ergotismo) y dosis repetidas pueden afectar la lactancia. Niños: se recomienda su empleo solo en aquellos pacientes resistentes al tratamiento con otros fármacos que presentan mejor relación riesgo-beneficio. Adulto mayor: existe mayor riesgo de padecer efectos adversos, sobre todo isquemias vasculares, se debe reducir dosis. Pacientes con riesgo de sufrir vasospasmo periférico. No debe usarse en la profilaxis de la migraña. Las dosis recomendadas no deben ser excedidas y no repetirse en intervalos nunca menores de 4 días. Para evitar la dependencia, la frecuencia de su administración debe limitarse a no más de 2 veces al mes.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad conocida a los alcaloides del cornezuelo del centeno. Embarazo: categoría de riesgo X, tiene además propiedades oxitócicas. Insuficiencia renal y hepática. Enfermedad vascular periférica, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedades vasculares obliterativas,

	síndrome de Raynaud, arteritis temporal, hipertensión severa o no controlada, hipertiroidismo y porfiria.
REACCIONES ADVERSAS:	Ocasionales: náuseas y vómito (sin relación con la jaqueca), mialgias, miastenia en las extremidades, parestesias en dedos de las manos y los pies. Con el tratamiento prolongado se ha observado el desarrollo de cambios fibróticos (pleura, válvulas cardíacas y retroperitoneo), vasoconstricción periférica (incluso gangrena en dedos de los pies), alteraciones cardiovasculares (dolor anginoso, taquicardia o bradicardia, hipertensión). Cefalea, usualmente relacionada con dosis excesivas y prolongadas o por la retirada brusca, isquemia intestinal.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	Aumenta el riesgo de vasoconstricción con: Nicotina, evitar asociación. Reacciones vasoespásticas con: Propranolol.
TOXICIDAD:	**Intoxicación aguda:** Entre los síntomas por sobredosificación aguda, se destaca: náuseas, vómitos, diarrea, sed extrema, frío, hormigueo y prurito, pulso débil y rápido, hipotensión, shock, confusión, convulsiones e inconsciencia; se han descrito fallecimientos. Otros síntomas de vasoconstricción periférica o de trastornos cardiovasculares, como los observados en la intoxicación crónica por *ergotamina*, pueden aparecer posteriormente. **Intoxicación crónica:** En la intoxicación crónica o ergotismo, pueden desarrollarse problemas circulatorios graves. Las extremidades, especialmente las inferiores, pueden entumecerse y volverse frías, pálidas o cianóticas, con hormigueo y dolor muscular, en algunos casos desaparece el pulso en la extremidad afectada y finalmente aparece gangrena en los dedos.
POSOLOGIA:	La dosis de ataque dos tabletas, siguiendo con una tableta cada 30 minutos, máximo 6 tabletas en 24 horas. Dosis máxima semanal 10 tabletas.
SOBREDOSIFICACION:	En caso de una sobredosis, consiga ayuda médica. Si la víctima está inconsciente, o no respira, llame inmediatamente al 123. Los síntomas de la sobredosis son: • vómitos • adormecimiento • sensación de cosquilleo • dolor • coloración azul de las manos y pies • falta de pulso • mareos o náuseas

"COPIA NO CONTROLADA"
"DOCUMENTO ORIGINAL"

	• desmayos • somnolencia (sueño) • pérdida de la conciencia • coma • crisis convulsivas

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Úsese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	114 plegadizas por corrugada No. 4
ARRUME:	Organice 8 corrugados por piso, y apile máximo hasta 6 pisos

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TECNICA MIGRADOL ® TABLETAS

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-030

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	02	Actualización del documento. Cambio en su codificación de formato a ficha técnica.	23/10/2017
02	03	Se actualiza el número de Registro Sanitario y Fecha de Vencimiento por Renovación. Se agrega ® en el nombre del Producto.	21/09/2020
03	04	Se incluyen interacciones medicamentosas.	05/10/2020

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	CALCITRIOL 0.25 mcg CAP.CJAx30 UND-COLME		
Molécula y concentración :	CALCITRIOL 0,25 mcg		
Forma Farmaceutica :	CBG		
Presentación :	CAJA X 30 UND		
Código Interno Procaps :	300001010		
Fabricante :	PROCAPS S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19934690-1		
No. Registro INVIMA :	INVIMA 2023M-0002275-R3	**Vence :** 2028/05/18	
Vida útil del producto:	3 años		
EAN 13 :	7703153011468	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004501000		

ENVASE	**Tipo :**	BLÍSTER
	Material :	BLÍSTER ALUMINIO / PVDC
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 BLÍSTER X 10 UND

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 30 UND
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 83 +- 1 mm; ANCHO: 51 +-1 mm; ALTO: 31 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	1,000 G
	Peso neto :	5,368 G
	Peso Bruto :	6,368 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	171 UND EN GENERICA N° 9
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 450 +- 3 mm; ANCHO: 358 +- 3 mm; ALTO: 156 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NOMAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	A11CC04
Sistema Orgánico :	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
Grupo Farmacológico :	VITAMINAS
Subgrupo Farmacológico :	VITAMINAS A Y D
Subgrupo Químico :	VITAMINA D Y ANALOGOS
Via de administración :	ORAL

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Indicaciones :	OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA INSTAURADA O ESTABLECIDA OSTEODISTROFIA RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, EN PARTICULAR LOS SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ENTRE MODERADA Y GRAVE (EN SITUACIÓN DE PREDIÁLISIS). HIPOPARATIROIDISMO POSQUIRÚRGICO. HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO. PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO. RAQUITISMO DEPENDIENTE DE LA VITAMINA D RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D
Contraindicaciones y advertencias :	CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: HIPERCALCEMIA, EMBARAZO. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN ESTADOS O SITUACIONES QUE FAVOREZCAN LA PRESENTACIÓN DE HIPERCALCIURIA O HIPERFOSFATEMIA; USO CONCOMITANTE CON PREPARADOS QUE CONTENGAN MAGNESIO. DIGITÁLICOS Y CON PREPARADOS FUENTES DE VITAMINA D3. EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL NORMAL, HIPERCALCEMIA CRÓNICA PUEDE ESTAR ASOCIADA CON UN AUMENTO EN LA CREATININA SÉRICA. SI BIEN ESTO SUELE SER REVERSIBLE, ES IMPORTANTE EN ESTE TIPO DE PACIENTES PRESTAR ESPECIAL ATENCIÓN A AQUELLOS FACTORES QUE PUEDEN CONDUCIR A HIPERCALCEMIA. LA TERAPIA SIEMPRE SE DEBE INICIAR CON LA DOSIS MÁS BAJA POSIBLE Y NO DEBE SER AUMENTADO SIN UN CUIDADOSO MONITOREO DEL CALCIO SÉRICO. PRECAUCIONES: NO SE DEBE ADMINISTRAR A PACIENTES CON EVIDENCIA DE TOXICIDAD DE LA VITAMINA D.

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	CALCITRIOL 0.50mcg CBG CJAx30 UND COLMED		
Molécula y concentración :	CALCITRIOL 0,5 mcg		
Forma Farmaceutica :	CBG		
Presentación :	CAJA X 30 UND		
Código Interno Procaps :	300001015		
Fabricante :	PROCAPS S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19942545-1		
Código IUM :	N.A		
No. Registro :	INVIMA 2019M-0003054-R2	**Vence :** 22.10.2024	
Vida útil del producto:	2 años		
EAN 13 :	7703153021900	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004501000		

ENVASE	**Tipo :**	BLISTER
	Material :	BLISTER ALUMINIO/PVDC
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 BLISTER X 10

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 30 UND
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 83 +- 1 mm; ANCHO: 51 +- 1 mm; ALTO: 31 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	6.218 G
	Peso neto :	16.846 G
	Peso Bruto :	23.064 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	171
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 450 +- 3 mm; ANCHO: 358 +- 3 mm; ALTO: 156 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30 °C
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	A11CC04
Sistema Orgánico :	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO
Grupo Farmacológico :	VITAMINAS
Subgrupo Farmacológico :	VITAMINAS A Y D
Subgrupo Químico :	VITAMINA D Y ANALOGOS
Via de administración :	ORAL
Indicaciones	OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA INSTAURADA O ESTABLECIDA, OSTEODISTROFIA RENAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, EN PARTICULAR LOS SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS, HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA ENTRE MODERADA Y GRAVE (EN SITUACIÓN DE PREDIÁLISIS), HIPOPARATIROIDISMO POSQUIRÚRGICO,

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO, PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO, RAQUITISMO DEPENDIENTE DE LA VITAMINA D, RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO RESISTENTE A LA VITAMINA D.
ContraIndicaciones y Advertencias	HIPERCALCEMIA, EMBARAZO. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN ESTADOS O SITUACIONES QUE FAVOREZCAN LA PRESENTACIÓN DE HIPERCALCIURIA O HIPERFOSFATEMIA; USO CONCOMITANTE CON PREPARADOS QUE CONTENGAN MAGNESIO. DIGITÁLICOS Y CON PREPARADOS FUENTES DE VITAMINA D3. EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL NORMAL ,HIPERCALCEMIA CRÓNICA PUEDE ESTAR ASOCIADA CON UN AUMENTO EN LA CREATININA SÉRÍCA. SI BIEN ESTO SUELE SER REVERSIBLE,ES IMPORTANTE EN ESTE TIPO DE PACIENTES PRESTAR ESPECIAL ATENCIÓN A AQUELLOS FACTORES QUE PUEDEN CONDUCIR A HIPERCALCEMIA.LA TERAPIA SIEMPRE SE DEBE INICIAR CON LA DOSIS MAS BAJA POSIBLE Y NO DEBE SER AUMENTADO SIN UN CUIDADOSO MONITOREO DEL CALCIO SÉRICO. PRECAUCIONES:NO DEBE ADMINISTTRARSE A PACIENTES CON EVIDENCIA DE TOXICIDAD A LA VITAMINA D.

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TECNICA CODIFICACION DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	NEVIOT 100mg/mL SOL ORAL FCOX60mL CIAL	
Molécula y concentración :	CANNABIDIOL 100mg/mL	
Forma farmaceutica:	SOLUCIÓN ORAL	
Presentacion :	CAJA X 60 mL CIAL	
Código Interno Procaps :	300009592	
Fabricante:	PROCAPS S.A.	
Modalidad registro sanitario:	FABRICAR Y VENDER	
Código CUM :	20147754-1	
No. Registro INVIMA con fecha de vencimiento:	Invima 2020M-0019590	Vence: 2025-03-09
Tiempo de vida útil del producto:	2 AÑOS	
Ean 13	7703153039127	
Ean 14		
ENVASE	Tipo	ENVASE DE VIDRIO AMBAR
	Material	VIDRIO TIPO III
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho	60 mL
EMPAQUE	Tipo	CAJA PLEGADIZA
	Material	Cartón (Referencia: Maulle 16 o TP White 265 g/m2 o Ultra 0.36 mm o MetsaBoard 260 g/m2)
	Cantidad Contenida	CAJA X 1 FRASCO X 60 mL
	Descripción del largo del empaque	60 +- 1 mm
	Descripción del ancho del empaque	45 +- 1 mm
	Descripción del alto del empaque	135 +- 1 mm
Peso	Plegadiza vacia	12.14 g
	Peso neto	118.36 g
	Peso bruto	145.41 g
Unidad de Sub-empaque Corrugada	Unidades por corrugada	8 UND EN GENERICA No 7
	Dimensiones de la corrugada	LARGO: 174 +- 3 mm ANCHO:148 +- 3 mm ALTO: 142 +- 3 mm
El producto tiene IVA ?	NO	
Condiciones especiales de almacenamiento:	Almacenar a temperatura no mayor a 30 °C en su evase y empaque original	
Requiere Cadena de Frío ?	NO	
	Código ATC	N03AX24
	Sistema orgànico	SISTEMA NERVIOSO
	Grupo farmacológico	ANTIEPILEPTICOS
	Subgrupo farmacológico	ANTIEPILEPTICOS
	Subgrupo químico	OTROS ANTIEPILEPTICOS
Contraindicaciones y advertencias:	ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD AL CANNABIDIOL O CUALQUIERA DE LOS INGREDIENTES EN EL PRODUCTO. NIÑOS MENORES DE 2 AÑOS. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: LESIÓN HEPATOCELULAR NEVIOT CAUSA ELEVACIONES RELACIONADAS CON LA DOSIS DE LAS TRANSAMINASAS DEL HÍGADO (ALANINA AMINOTRANSFERASA [ALT] Y / O ASPARTATO AMINOTRANSFERASA [AST]). FACTORES DE RIESGO PARA LA ELEVACIÓN DE LA TRANSAMINASA VALPROATO CONCOMITANTE Y CLOBAZAM LA MAYORÍA DE LAS ELEVACIONES DE ALT SE PRODUCEN EN PACIENTES QUE TOMARON VALPROATO Y CLOBAZAM CONCOMITANTE. CONSIDERE LA INTERRUPCIÓN O EL AJUSTE DE LA DOSIS DE VALPROATO O CLOBAZAM SI SE PRODUCEN ELEVACIONES DE ENZIMAS HEPÁTICAS. DOSIS LAS ELEVACIONES DE LAS TRANSAMINASAS ESTÁN RELACIONADAS CON LA DOSIS. EN GENERAL, SE NOTIFICARON ELEVACIONES DE ALT SUPERIORES A 3 VECES EL ULN EN EL 17% DE LOS PACIENTES QUE TOMARON NEVIOT 20 MG / KG / DÍA EN COMPARACIÓN CON EL 1% EN PACIENTES QUE TOMARON NEVIOT 10 MG / KG / DÍA. ELEVACIONES BASALES DE TRANSAMINASAS LOS PACIENTES CON NIVELES BASALES DE TRANSAMINASAS POR ENCIMA DEL LNN PRESENTARON TASAS MÁS ELEVADAS DE AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS CUANDO TOMABAN CANNABIDIOL. EN ENSAYOS CONTROLADOS EN PACIENTES QUE TOMARON 20 MG / KG / DÍA DE CANNABIDIOL, LA FRECUENCIA DE ELEVACIONES DE ALT EMERGENTES DEL TRATAMIENTO MÁS DE 3 VECES EL ULN FUE DEL 30% CUANDO LA ALT ESTABA POR ENCIMA DEL ULN AL INICIO DEL ESTUDIO, EN COMPARACIÓN A 12% CUANDO LA ALT ESTABA DENTRO DEL RANGO NORMAL AL INICIO DEL ESTUDIO. NINGÚN PACIENTE QUE TOMÓ 10 MG / KG / DÍA DE CANNABIDIOL EXPERIMENTÓ ELEVACIONES DE ALT SUPERIORES A 3 VECES EL ULN CUANDO EL ALT ESTABA POR ENCIMA DEL ULN AL INICIO DEL ESTUDIO, EN COMPARACIÓN CON EL 2% DE LOS PACIENTES EN LOS QUE EL ALT ESTABA DENTRO DEL RANGO NORMAL AL INICIO. MONITOREO EN GENERAL, LAS ELEVACIONES DE LAS TRANSAMINASAS DE MÁS DE 3 VECES EL ULN EN PRESENCIA DE BILIRRUBINA ELEVADA SIN UNA EXPLICACIÓN ALTERNATIVA SON UN PREDICTOR IMPORTANTE DE LESIÓN HEPÁTICA GRAVE. LA IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS PUEDE DISMINUIR EL RIESGO DE UN RESULTADO GRAVE. LOS PACIENTES CON NIVELES DE TRANSAMINASAS BASALES ELEVADOS POR ENCIMA DE 3 VECES EL ULN, ACOMPAÑADOS POR ELEVACIONES EN LA BILIRRUBINA POR ENCIMA DE 2 VECES EL ULN, DEBEN EVALUARSE ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON NEVIOT. ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON NEVIOT, DEBEN EVALUARSE LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS (ALT Y AST) Y LOS NIVELES TOTALES DE BILIRRUBINA. LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS Y LOS NIVELES TOTALES DE BILIRRUBINA DEBEN OBTENERSE AL 1, 3 Y 6 MESES DESPUÉS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO CON NEVIOT, Y POSTERIORMENTE PERIÓDICAMENTE O SEGÚN ESTÉ CLÍNICAMENTE INDICADO. LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS Y LOS NIVELES TOTALES DE BILIRRUBINA TAMBIÉN DEBEN EVALUARSE DURANTE EL 1 MES DESPUÉS DE LOS CAMBIOS EN LA DOSIS DE NEVIOT Y LA ADICIÓN O LOS CAMBIOS EN LOS MEDICAMENTOS QUE SE SABE AFECTAN EL HÍGADO. CONSIDERAR UN MONITOREO MÁS FRECUENTE DE LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS Y LA BILIRRUBINA EN PACIENTES QUE TOMAN VALPROATO O QUE TIENEN ENZIMAS HEPÁTICAS ELEVADAS AL INICIO DEL ESTUDIO. SI UN PACIENTE DESARROLLA SIGNOS O SÍNTOMAS CLÍNICOS QUE SUGIEREN UNA DISFUNCIÓN HEPÁTICA (P. EJ., NÁUSEAS, VÓMITOS, DOLOR ABDOMINAL EN EL CUADRANTE SUPERIOR DERECHO, FATIGA, ANOREXIA O ICTERICIA U ORINA OSCURA), MIDA RÁPIDAMENTE LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS Y LA BILIRRUBINA TOTAL Y MODIFIQUE O INTERRUMPA TRATAMIENTO CON NEVIOT, SEGÚN CORRESPONDA. SUSPENDA NEVIOT EN CUALQUIER PACIENTE CON ELEVACIONES DE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS SUPERIORES A 3 VECES LOS NIVELES DE ULN Y DE BILIRRUBINA SUPERIORES A 2 VECES LOS VALORES DE ULN. LOS PACIENTES CON ELEVACIONES DE TRANSAMINASAS SOSTENIDAS DE MÁS DE 5 VECES EL ULN TAMBIÉN DEBEN INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO. LOS PACIENTES CON ELEVACIONES PROLONGADAS DE TRANSAMINASAS SÉRICAS DEBEN SER EVALUADOS POR OTRAS POSIBLES CAUSAS. CONSIDERE EL AJUSTE DE LA DOSIS DE CUALQUIER MEDICAMENTO COADMINISTRADO QUE SE SEPA QUE AFECTA AL HÍGADO (POR EJEMPLO, VALPROATO Y CLOBAZAM). SOMNOLENCIA Y SEDACIÓN NEVIOT PUEDE CAUSAR SOMNOLENCIA Y SEDACIÓN. OTROS DEPRESORES DEL SNC, INCLUIDO EL ALCOHOL, PODRÍAN POTENCIAR LA SOMNOLENCIA Y EL EFECTO SEDANTE DE NEVIOT. LOS PRESCRIPTORES DEBEN MONITOREAR A LOS PACIENTES PARA DETECTAR SOMNOLENCIA Y SEDACIÓN Y DEBEN RECOMENDAR A LOS PACIENTES QUE NO CONDUZCAN U OPEREN MAQUINARIA HASTA QUE HAYAN ADQUIRIDO SUFICIENTE EXPERIENCIA EN NEVIOT PARA EVALUAR SI ESTO AFECTA SU CAPACIDAD PARA CONDUCIR O MANEJAR MAQUINARIA. COMPORTAMIENTO E IDEACIÓN SUICIDA LOS MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS (AED), INCLUIDO NEVIOT, AUMENTAN EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O CONDUCTAS SUICIDAS EN PACIENTES QUE TOMAN ESTOS MEDICAMENTOS PARA CUALQUIER INDICACIÓN. LOS PACIENTES TRATADOS CON UN AED POR CUALQUIER INDICACIÓN DEBEN SER MONITOREADOS PARA DETECTAR LA APARICIÓN O EL EMPEORAMIENTO DE LA DEPRESIÓN, LOS PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS O CUALQUIER CAMBIO INUSUAL EN EL ESTADO DE ÁNIMO O EL COMPORTAMIENTO. LOS ANÁLISIS AGRUPADOS DE 199 ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON PLACEBO (MONOTERAPIA Y TERAPIA COMPLEMENTARIA) DE 11 AED DIFERENTES MOSTRARON QUE LOS PACIENTES ASIGNADOS AL AZAR A UNO DE LOS AED TENÍAN APROXIMADAMENTE EL DOBLE DE RIESGO (RIESGO RELATIVO AJUSTADO 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) DE SUICIDIO PENSAMIENTO O COMPORTAMIENTO COMPARADO CON PACIENTES ALEATORIZADOS A PLACEBO. EN ESTOS ENSAYOS, QUE TUVIERON UNA DURACIÓN MEDIA DE TRATAMIENTO DE 12 SEMANAS, LA TASA DE INCIDENCIA ESTIMADA DE COMPORTAMIENTO SUICIDA O IDEACIÓN ENTRE 27863 PACIENTES TRATADOS CON AED FUE DEL 0,43%, EN COMPARACIÓN CON EL 0,24% ENTRE LOS 16029 PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO, LO QUE REPRESENTA UN AUMENTO DE APROXIMADAMENTE UNO CASO DE PENSAMIENTO O COMPORTAMIENTO SUICIDA POR CADA 530 PACIENTES TRATADOS. HUBO CUATRO SUICIDIOS EN PACIENTES TRATADOS CON FÁRMACOS EN LOS ENSAYOS Y NINGUNO EN PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO, PERO EL NÚMERO ES DEMASIADO PEQUEÑO PARA PERMITIR CUALQUIER CONCLUSIÓN SOBRE EL EFECTO DEL FÁRMACO SOBRE EL SUICIDIO. EL AUMENTO DEL RIESGO DE PENSAMIENTOS O CONDUCTAS SUICIDAS CON AED SE OBSERVÓ TAN PRONTO COMO UNA SEMANA DESPUÉS DE COMENZAR EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CON AED Y PERSISTIÓ DURANTE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EVALUADO. DEBIDO A QUE LA MAYORÍA DE LOS ENSAYOS INCLUIDOS EN EL ANÁLISIS NO SE EXTENDIERON MÁS ALLÁ DE LAS 24 SEMANAS, NO SE PUDO EVALUAR EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O CONDUCTAS SUICIDAS MÁS ALLÁ DE LAS 24 SEMANAS. EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O CONDUCTAS SUICIDAS FUE GENERALMENTE CONSISTENTE ENTRE LOS MEDICAMENTOS EN LOS DATOS ANALIZADOS. EL HALLAZGO DE UN MAYOR RIESGO CON FAE DE DIVERSOS MECANISMOS DE ACCIÓN Y EN UN RANGO DE INDICACIONES SUGIERE QUE EL RIESGO SE APLICA A TODOS LOS DEA UTILIZADOS PARA CUALQUIER INDICACIÓN. EL RIESGO NO VARIÓ SUSTANCIALMENTE SEGÚN LA EDAD (5 A 100 AÑOS) EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS ANALIZADOS. LA TABLA MUESTRA EL RIESGO ABSOLUTO Y RELATIVO POR INDICACIÓN PARA TODOS LOS AED EVALUADOS. EL RIESGO RELATIVO DE PENSAMIENTOS O CONDUCTAS SUICIDAS FUE MAYOR EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA QUE EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS U OTRAS AFECCIONES, PERO LAS DIFERENCIAS DE RIESGO ABSOLUTAS FUERON SIMILARES PARA LAS INDICACIONES DE EPILEPSIA Y PSIQUIÁTRICA. CUALQUIER MÉDICO QUE CONSIDERE PRESCRIBIR NEVIOT O CUALQUIER OTRO AED DEBE EQUILIBRAR EL RIESGO DE PENSAMIENTOS O COMPORTAMIENTOS SUICIDAS CON EL RIESGO DE ENFERMEDAD NO TRATADA. LA EPILEPSIA Y MUCHAS OTRAS ENFERMEDADES PARA LAS QUE SE PRESCRIBEN AED ESTÁN ASOCIADAS CON LA MORBILIDAD Y LA MORTALIDAD Y UN MAYOR RIESGO DE PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS. EN CASO DE QUE SURJAN PENSAMIENTOS Y COMPORTAMIENTOS SUICIDAS DURANTE EL TRATAMIENTO, CONSIDERE SI LA APARICIÓN DE ESTOS SÍNTOMAS EN UN PACIENTE DETERMINADO PUEDE ESTAR RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD QUE SE ESTÁ TRATANDO. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD NEVIOT PUEDE CAUSAR REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD. SI UN PACIENTE DESARROLLA REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON NEVIOT, DEBE SUSPENDERSE EL MEDICAMENTO. NEVIOT ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON UNA REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD PREVIA AL CANNABIDIOL O A CUALQUIERA DE LOS INGREDIENTES DEL PRODUCTO. RETIRO DE MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS (AED) AL IGUAL QUE CON LA MAYORÍA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS, NEVIOT GENERALMENTE DEBE RETIRARSE GRADUALMENTE DEBIDO AL RIESGO DE UN AUMENTO EN LA FRECUENCIA DE LAS CRISIS Y EL ESTADO EPILÉPTICO. PERO SI SE NECESITA UN RETIRO DEBIDO A UN EVENTO ADVERSO GRAVE, SE PUEDE CONSIDERAR UNA INTERRUPCIÓN RÁPIDA. EMBARAZO RESUMEN DE RIESGOS NO HAY DATOS ADECUADOS SOBRE LOS RIESGOS DE DESARROLLO ASOCIADOS CON EL USO DE CDB EN MUJERES EMBARAZADAS. LA ADMINISTRACIÓN DE CANNABIDIOL A ANIMALES PREÑADOS PRODUJO EVIDENCIA DE TOXICIDAD EN EL DESARROLLO (AUMENTO DE LA MORTALIDAD EMBRIOFETAL EN RATAS Y DISMINUCIÓN DEL PESO CORPORAL FETAL EN CONEJOS; DISMINUCIÓN DEL CRECIMIENTO, RETRASO DE LA MADURACIÓN SEXUAL, CAMBIOS NEUROCONDUCTUALES A LARGO PLAZO Y EFECTOS ADVERSOS SOBRE EL SISTEMA REPRODUCTIVO EN CRÍAS DE RATAS) EXPOSICIONES PLASMÁTICAS MATERNAS SIMILARES A (CONEJO) O MAYORES QUE (RATA) QUE EN HUMANOS EN DOSIS TERAPÉUTICAS (VER DATOS EN ANIMALES). EN LA POBLACIÓN GENERAL DE EE. UU., EL RIESGO DE FONDO ESTIMADO DE DEFECTOS DE NACIMIENTO IMPORTANTES Y ABORTO ESPONTÁNEO EN EMBARAZOS CLÍNICAMENTE RECONOCIDOS ES DEL 2 AL 4% Y DEL 15 AL 20%, RESPECTIVAMENTE. SE DESCONOCEN LOS RIESGOS DE FONDO DE DEFECTOS DE NACIMIENTO IMPORTANTES Y ABORTO INVOLUNTARIO PARA LAS POBLACIONES INDICADAS. DATOS DATOS DE ANIMALS LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CANNABIDIOL (0, 75, 150 O 250 MG / KG / DÍA) A RATAS PREÑADAS DURANTE TODO EL PERÍODO DE ORGANOGÉNESIS DIO COMO RESULTADO LA MORTALIDAD EMBRIOFETAL A LA DOSIS MÁS ALTA PROBADA. NO HUBO OTROS EFECTOS MATERNOS O DE DESARROLLO RELACIONADOS CON LAS DROGAS. LA DOSIS MÁXIMA SIN EFECTO PARA LA TOXICIDAD EMBRIOFETAL EN RATAS SE ASOCIÓ CON EXPOSICIONES A PLASMA MATERNO DE CANNABIDIOL (AUC) APROXIMADAMENTE 16 VECES MÁS QUE EN HUMANOS CON LA DOSIS RECOMENDADA EN HUMANOS (RHD) DE 20 MG / KG / DÍA. LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CANNABIDIOL (0, 50, 80 O 125 MG / KG / DÍA) A CONEJOS EMBARAZADAS DURANTE LA ORGANOGÉNESIS PRODUJO UNA DISMINUCIÓN DE LOS PESOS CORPORALES FETALES Y MAYORES VARIACIONES ESTRUCTURALES FETALES A LA DOSIS MÁS ALTA PROBADA, QUE TAMBIÉN SE ASOCIÓ CON TOXICIDAD MATERNA. LA EXPOSICIÓN AL CANNABIDIOL EN PLASMA MATERNO A NIVEL SIN EFECTOS PARA LA TOXICIDAD DEL DESARROLLO EMBRIOFETAL EN CONEJOS FUE MENOR QUE EN LOS HUMANOS EN EL RHD. LACTANCIA RESUMEN DE RIESGOS NO HAY DATOS SOBRE LA PRESENCIA DE CANNABIDIOL O SUS METABOLITOS EN LA LECHE MATERNA, LOS EFECTOS EN EL LACTANTE AMAMANTADO O LOS EFECTOS EN LA PRODUCCIÓN DE LECHE. LOS BENEFICIOS PARA EL DESARROLLO Y LA SALUD DE LA LACTANCIA MATERNA DEBEN CONSIDERARSE JUNTO CON LA NECESIDAD CLÍNICA DE LA MADRE DE TENER CDB Y CUALQUIER POSIBLE EFECTO ADVERSO SOBRE EL LACTANTE AMAMANTADO POR EL CDB O POR LA AFECCIÓN MATERNA SUBYACENTE. USO PEDIÁTRICO LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DE LA CDB PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CONVULSIONES ASOCIADAS CON EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT O EL SÍNDROME DE DRAVET SE HAN ESTABLECIDO EN PACIENTES DE 2 AÑOS DE EDAD Y MAYORES. NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DE LA CDB EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 2 AÑOS. DATOS DE ANIMALES JUVENILES ADMINISTRACIÓN DE CANNABIDIOL (DOSIS SUBCUTÁNEAS DE 0 O 15 MG / KG EN LOS DÍAS POSTNATALES (PND) 4-6 SEGUIDO DE ADMINISTRACIÓN ORAL DE 0, 100, 150 O 250 MG / KG EN LAS PND 7-77) A RATAS JUVENILES DURANTE 10 SEMANAS DIO COMO RESULTADO UN AUMENTO DEL PESO CORPORAL, LA MADURACIÓN SEXUAL MASCULINA, LOS EFECTOS EUROCONDUCTUALES (DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA HABITUACIÓN DEL SOBRESALTO AUDITIVO), AUMENTO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y VACUOLACIÓN DE HEPATOCITOS HEPÁTICOS. NO SE ESTABLECIÓ UNA DOSIS SIN EFECTO. LA DOSIS MÁS BAJA QUE CAUSÓ TOXICIDAD EN EL DESARROLLO EN RATAS JUVENILES (15 SC / 100 PO MG / KG) SE ASOCIÓ CON LA EXPOSICIÓN AL CANNABIDIOL APROXIMADAMENTE 30 VECES MÁS QUE EN HUMANOS CON LA DOSIS RECOMENDADA DE 20 MG / KG / DÍA. USO GERIÁTRICO LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE CBD EN EL TRATAMIENTO DE LGS Y DS NO INCLUYERON PACIENTES MAYORES DE 55 AÑOS PARA DETERMINAR SI RESPONDIERON O NO DE PACIENTES MÁS JÓVENES. EN GENERAL, LA SELECCIÓN DE DOSIS PARA UN PACIENTE ANCIANO DEBE SER CAUTELOSA, GENERALMENTE A PARTIR DEL LÍMITE INFERIOR DEL RANGO DE DOSIFICACIÓN, LO QUE REFLEJA LA MAYOR FRECUENCIA DE DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA, RENAL O CARDÍACA, Y DE LA ENFERMEDAD CONCOMITANTE U OTRO TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. INSUFICIENCIA HEPÁTICA DEBIDO A UN AUMENTO EN LA EXPOSICIÓN AL CBD, LOS AJUSTES DE DOSIS SON NECESARIOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA MODERADA O GRAVE. LA CDB NO REQUIERE AJUSTES DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA LEVE. ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA SUSTANCIA CONTROLADA ABUSO LOS ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL ABUSO EN ANIMALES MUESTRAN QUE EL CANNABIDIOL NO PRODUCE RESPUESTAS CONDUCTUALES SIMILARES A LAS DE LOS CANNABINOIDES, INCLUIDA LA GENERALIZACIÓN DEL DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL (THC) EN UN ESTUDIO DE DISCRIMINACIÓN DE DROGAS. EL CANNABIDIOL TAMPOCO PRODUCE LA AUTOADMINISTRACIÓN ANIMAL, LO QUE SUGIERE QUE NO PRODUCE EFECTOS GRATIFICANTES. EN UN ESTUDIO DE ABUSO HUMANO, LA ADMINISTRACIÓN AGUDA DE CANNABIDIOL A USUARIOS DE DROGAS RECREATIVAS, ADULTOS NO DEPENDIENTES A DOSIS TERAPÉUTICAS Y SUPRA TERAPÉUTICAS DE 750, 1500 Y 4500 MG EN ESTADO DE AYUNO (EQUIVALENTE RESPECTIVAMENTE A 10, 20 Y 60 MG / KG EN UN ADULTO DE 75 KG) PRODUJO RESPUESTAS SOBRE MEDIDAS SUBJETIVAS POSITIVAS, TALES COMO "DROGA ME GUSTA" Y "TOMO DROGA DE NUEVO" QUE ESTABAN DENTRO DEL RANGO ACEPTABLE DE PLACEBO. EN CONTRASTE, 10 Y 30 MG DE DRONABINOL (THC SINTÉTICO, LISTA III) Y 2 MG DE ALPRAZOLAM (LISTA IV) PRODUJERON GRANDES AUMENTOS EN LAS MEDIDAS SUBJETIVAS POSITIVAS EN COMPARACIÓN CON EL PLACEBO QUE FUERON ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAMENTE MAYORES QUE LAS PRODUCIDAS POR EL CANNABIDIOL. EN OTROS ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 1 REALIZADOS CON CANNABIDIOL, NO HUBO INFORMES DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL ABUSO. DEPENDENCIA EN UN ESTUDIO DE DEPENDENCIA FÍSICA EN HUMANOS, LA ADMINISTRACIÓN DE CANNABIDIOL 1500 MG / DÍA (750 MG DOS VECES AL DÍA) A ADULTOS DURANTE 28 DÍAS NO PRODUJO SIGNOS NI SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA DURANTE UN PERÍODO DE 6 SEMANAS DESPUÉS DE LA INTERRUPCIÓN DEL FÁRMACO. ESTO SUGIERE QUE EL CANNABIDIOL NO PRODUCE DEPENDENCIA FÍSICA	
Indicaciones:	TRATAMIENTO ADYUVANTE DE LAS CONVULSIONES ASOCIADAS CON EL SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (LGS) Y EL SÍNDROME DE DRAVET (SD) EN PACIENTES DE 2 O MÁS AÑOS DE EDAD QUE NO HAN RESPONDIDO A COMBINACIONES CONVENCIONALES DE TERAPIAS ANTICONVULSIVAS QUIENES PERSISTEN CON 2 O MÁS EPISODIOS CONVULSIVOS POR SEMANA. LOS DIAGNÓSTICOS DEBEN SER CONFIRMADOS POR EL ESPECIALISTA.	
Via de administracion:	ORAL	

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Bussié	FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO	Página: 1 de 3
	CAPTOPRIL 25 mg TABLETAS	Versión: 06

		Elaborado por:	Revisado por:	Autorizado por:
Fecha aprobación:	28-09-2022	Juliana Rodríguez Técnico de Documentación	Adriana García Gerente de Calidad	Patricia Camacho Director Técnico y de Calidad

I. INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	Captopril 25 mg tabletas
NOMBRE PRODUCTO	Captopril 25 mg tabletas
NOMBRE GENÉRICO	Captopril 25 mg
FORMA FARMACÉUTICA	Tabletas
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Captopril
CONCENTRACIÓN	25 mg / tabletas
VIDA ÚTIL	3 años
REGISTRO SANITARIO COLOMBIA No.	INVIMA 2014M-015268-R2
VIGENCIA REGISTRO	05- Septiembre-2019 (en trámite de renovación)
TIPO DE REGISTRO	Fabricar y vender
TITULAR REGISTRO	Laboratorios Bussié S.A.
FABRICANTE	Laboratorios Bussié S.A.
DISTRIBUIDOR	Laboratorios Bussié S.A.
ASPECTO DEL PRODUCTO	Tableta cuadrada, color blanco, con ranura de partición en cruz en una de sus caras y la otra lisa.

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	CÓD. BARRAS	NÚMERO
Caja x 30 tabletas	00054972-003	C09AA01	EAN 13	7702195713406
Caja x 30 tabletas ENT	00054972-007			7702195715914

II. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 30 tabletas Caja x 30 tabletas ENT	Blíster	Aluminio PVC -PVDC transparente	3 blíster x 10 tabletas

INFORMACION ENVASE

Nombre del producto – Concentración – Forma farmacéutica – Elaborado por – Registro sanitario – País – Medicamento esencial en Colombia – Logo símbolo Récipe

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 30 tabletas	Caja plegadiza	Marte calibre 14 a 15 mm	1 Unidad
Caja x 30 tabletas ENT		Marte calibre 14 a 15 mm	

INFORMACIÓN EMPAQUE (Caja plegadiza)

Registro sanitario – Titular y fabricante – Origen – País – # Marca registrada – Industria colombiana – Logo símbolo Bussié – Código de barras – Nombre del producto – Forma farmacéutica – Contenido – Vía de administración – Logo símbolo Riesgo: Riesgo: Logo símbolo SANFER-Vía de administración – Composición – Posología – Contraindicaciones – Advertencias – Precauciones- Mantenerse fuera del alcance de los niños – Producto de uso delicado- Advertirse por prescripción y caja vigilando médica- Condiciones de almacenamiento- Venta con fórmula Médica- Logo símbolo Riesgo- Logo símbolo Sanfer

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Caja x 30 tabletas	Caja corrugada	Cartón	371 Unidades
Caja x 30 tabletas ENT			174 Unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Tabla de condiciones de almacenamiento - Rótulo de identificación de producto: código, descripción, lote, fecha de vencimiento, unidades por caja corrugada, unidad de negocio, embalado por - Rótulo de estado de inspección.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD

Cinta de seguridad plástica con logo Sanfer.
Simbología de protección impresa en la caja corrugada: apilar hasta arriba, proteger de la humedad, proteger de la luz, frágil con cuidado y frágil.
Recomendación: No apilar más de seis (6) cajas en columna hacia arriba debido a peso del producto - proteger de impactos y no colocar objetos pesados encima.

Especificaciones de Calidad	Farmacopea USP Vigente y Método interno.	
Condiciones de almacenamiento producto	Almacénese a temperatura ambiente a 30°C en envase y empaque original protegido de calor y luz excesiva	
Solvente de reconstitución	No aplica	
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica	
Peso Producto (Producto + envase primario) (aproximado)	PRESENTACIÓN	PESO (g)
	Caja x 30 tabletas	2.11
	Caja x 30 tabletas ENT	2.13
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza) (aproximado)	PRESENTACIÓN	PESO (g)
	Caja x 30 tabletas	8.84
	Caja x 30 tabletas ENT	9.02
Peso Total (Producto + envase primario + caja	PRESENTACIÓN	PESO (Kg)
	Caja x 30 tabletas	7.1

plegadiza – caja corrugada) (aproximado)	Caja x 30 tabletas ENT	4.12		
Dimensiones Caja Plegadiza	PRESENTACIÓN	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	ALTO (mm)
	Caja x 30 tabletas	19.00-21.00	53.00-55.00	31.00-35.00
	Caja x 30 tabletas ENT	19.00-21.00	53.00-55.00	31.00-35.00
Dimensiones Caja Corrugada	PRESENTACIÓN	LARGO	ANCHO	ALTO
	Caja corrugada 6 b/x 5 U	38.00-40.00 cm	28.00-30.00 cm	20.00-21.00 cm
Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	Si	Biodisponibilidad		No aplica

Versión	Fecha modificación	Descripción
01	18-07-2017	Creación
02	15-08-2017	Actualización nuevo formato
03	17-07-2018	Actualización nuevo formato
04	19-03-2019	Se incluye el uso institucional para las presentaciones de 30 y 250 tabletas conforme a Resolución No. 2017000879 de 15 de Marzo de 2017
05	30-01-2022	De acuerdo a control de cambios 1-1-1220324 se hace corrección de imagen de cajas corrugadas. De acuerdo a control de cambios 1-1221045 se permite ubicación de la plegadiza. desde 14 a 16. Para la presentación CAPTOPRIL TAB 25MG CJA/BLIST se hace cambio de INVIMA pasa de 2022152017400 a 2021M0015914.
06	21-07-2022	Se actualizan presentaciones varias.

IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO		
Nombre comercial	**CARBEPIL**	
Principio (s) activo (s)	**CARBAMAZEPINA**	
Concentración	100mg / 5 ml	
Descripción	Forma Liquido Color Blanco Olor Característico	
Forma farmacéutica	Suspensión	
Composición	Cada 100 ml de Carbepil Suspensión contiene: Carbamazepina 2 g Cada cucharadita de 5 ml contiene: Carbamazepina de 100 mg	
Vía de administración	Vía Oral	
Presentación	Frasco por 120 ml ,200 ml	
Envase	Frasco Pet Ámbar, Tapa Plástica Blanca de 28 mm	
Empaque	Caja plegadiza en cartulina Maule, reverso blanco.	
Dimensiones del producto	Estuche* Frasco de 120 ml Alto 11.0 cm Ancho 5.4 cm Largo 5.3 cm	
Embalaje	Corrugada por 165 Unidades	
Peso aproximado	Frasco por 120 ml 163,35 g Corrugada por 165 Unidades 27,40 kg	
Código de Barras	Caja Frasco 120 mL 770332986714	
Vida útil del producto	2 años	
Registro sanitario	INVIMA 2010M-0010837	
Número de expediente	20014490	
Vigencia	2020/06/04	
Titular	Matprifar Ltda.	
Fabricante	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.	
No. CUM	Caja frasco por 120 mL 020014490-1 Caja frasco por 200 mL 020014490-2	
Código ATC	N03AF01	
Indicaciones	Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino.	

Este documento es propiedad de Matprifar Ltda. para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

Posología	Según criterio médico.
Contraindicaciones y advertencias	La carbamazepina debe ser prescrita con precaución en pacientes con historia de desórdenes hematológicos, hipersensibilidad o reacciones adversas a la carbamazepina u otros fármacos anticonvulsivantes. Antes de comenzar el tratamiento, se debe estudiar la historia clínica del paciente y la de los parientes más próximos para determinar la posibilidad de hipersensibilidad. Se han descrito casos de hipersensibilidad a la carbamazepina en pacientes previamente tratados con fenitoína o barbitúricos. Se estima que la sensibilidad cruzada entre anticonvulsivos puede afectar entre el 30 y el 80% de los pacientes, sin que sea posible determinar a priori si un paciente va a mostrar o no dicha sensibilidad cruzada. En los casos dudosos, no se debe administrar la carbamazepina a menos que los beneficios para el paciente superen los posibles riesgos. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de reacciones adversas y deben estar atentos por si se presentasen fiebre, sequedad de garganta, úlceras en la boca, rash, linfadenopatías, desarrollo de hematomas o cardenales o reacciones hepáticas, informando inmediatamente al médico si apareciera alguno de estos síntomas.
Precauciones	Adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad hepática. Se han reportado alteraciones hematológicas potencialmente fatales, por lo que se recomienda estar atento a signos tempranos, incluyendo fiebre, dolor de garganta, úlceras en la boca, infecciones, producción de hematomas, petequias y hemorragias. La Carbamazepina no es efectiva en convulsiones mioclónicas o akinéticas, ni crisis de ausencias. En niños con desórdenes convulsivos mixtos, se han observado exacerbaciones de ciertas convulsiones después de iniciar Carbamazepina; los adultos mayores en tratamiento con Carbamazepina, tienen mayor riesgo de un síndrome de secreción inadecuada de aldosterona. Aumenta el riesgo de presentar ideas de autolesión y conductas suicidas. Se deben realizar controles periódicos de cuadro hemático y función hepática.

Este documento es propiedad de Matprifar Ltda. para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

Reacciones adversas	Hipersensibilidad conocida a la Carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con esta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación. Pacientes con bloqueo auriculoventricular. Pacientes con antecedentes de depresión de la médula óseaEl uso con inhibidores de la monoaminoxidasa (imao) está contraindicada. debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento. Sólo se prescribirá tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica. Ideas de autolesión o suicidio. Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.
Interacciones con medicamentos y otras reacciones	El uso concomitante de simeticona y carbamazepina puede llevar a toxicidad de la segunda. Su metabolismo aumenta con la presencia de Fenobarbital, Fenitoína y Valproato. Favorece la Biotransformación de Fenitoína. Reduce la concentración plasmática y el efecto terapéutico de Haloperidol. Su metabolismo es inhibido por Dextropropoxifeno, Eritromicina, Cimetidina, Fluoxetina, e Isoniacida.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	**Embarazo:** Al igual que otros antiepilépticos, la carbamazepina aumenta el riesgo de ciertas malformaciones, que son también más frecuentes entre la descendencia de epilépticos que en el conjunto de la población. Este medicamento aumenta el riesgo de espina bífida, malformaciones en el cráneo y en la cara, cardiovasculares y en el sistema urinario, además del posible síndrome de abstinencia en el recién nacido. Es aconsejable que planifique sus embarazos de acuerdo con la opinión del médico que le atiende. Si ya estaba embarazada antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, debe consultar al neurólogo que le atiende. **Lactancia:** La carbamazepina pasa a la leche materna. Mientras su médico esté de acuerdo y el niño esté controlado en cuanto a la aparición de efectos secundarios, usted puede dar de mamar. Sin embargo, si aparecen efectos adversos en el lactante, como somnolencia o erupciones en la piel, interrumpa la lactancia y consulte con su médico.
Condición de venta	Con Formula facultativa.
Condiciones de almacenamiento	Consérvese a temperatura inferior a 30ºC en su envase y empaque originales.

Este documento es propiedad de Matprifar Ltda. para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN

Fecha de generación del formato : 27/03/2019

NOVARTIS

Ficha técnica

Unidad de Negocio	Pharma
Código SAP	710590
Código de Barra - EAN	7702635710592
Peso	241.5
Unidades Embalaje (cuantas cajas pequeñas vienen en caja grande)	20 UNIDADES
Material Embalaje	CARTON
Nombre Comercial	Tegretol 2% Suspension
Principio	Carbamazepina

Grupo Terapéutico - Clase Terapéutica

SISTEMA NERVIOSO ANTIEPILEPTICOS ANTIEPILEPTICOS DERIVADOS DE LA CARBOXAMIDA

Concentración	100/5
Unidad de Medida	mg/mL
Forma Farmacéutica	Suspensión oral
Presentación Comercial	CAJA CON UN FRASCO VIDRIO POR 100 mL.
Configuración de presentación comercial	Frasco de vidrio por 100mL
Código CUM	000226679 04
Expediente	226679
Registro Sanitario	INVIMA 2008M-010996-R1
Fecha de Vencimiento	03/09/2018
Titular del Registro	Novartis Pharma AG
Vía de Administración	Oral
ATC	N03AF01 Carbamazepine
Vida Útil	36 meses
BPM	En renovación

Condiciones de Almacenamiento

ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

Refrigerado S/N	N
Temperatura	< 30°C
Material de Empaque	Caja plegadiza
Envase	Frasco
Material Envase	Vidrio Tipo III

Indicaciones

1. Epilepsia:
– Convulsiones epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida del conocimiento), con o sin generalización secundaria.
– Convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Formas epilépticas mixtas.
2. Manía ag

Bioequivalencia S/N	No
Biológico - Biotecnológico	No
Dimensiones del Producto	6,8 x 14,5 x 6,7
Largo cm (Frente del producto)	6,8
Alto cm	14,5
Ancho cm (profundo)	6,7
Higroscópico Absorbe Humedad Ambiente	N
Fotosensible Degrada Luz	S
Termolábiles estar refrigerados / sensible a la temperatura	N
IUM	NA
Regulado	SI
POS No POS	SI POS
Alto Costo SN	NO



Fecha de generación del formato : 12/05/2019

NOVARTIS

Ficha técnica

Unidad de Negocio	Pharma
Código SAP	129208
Código de Barra - EAN	7896261001855
Peso	22
Unidades Embalaje (cuantas cajas pequeñas vienen en caja grande)	100 UNIDADES
Material Embalaje	CARTON
Nombre Comercial	Tegretol Retard De 200 Mg
Principio	Carbamazepina

Grupo Terapéutico - Clase Terapéutica

SISTEMA NERVIOSO ANTIEPILEPTICOS ANTIEPILEPTICOS DERIVADOS DE LA CARBOXAMIDA

Concentración	200
Unidad de Medida	mg
Forma Farmacéutica	Tabletas de liberación retardada
Presentación Comercial	CAJA CON 20 GRAGEAS BLISTER ALUMINIO/PVDC
Configuración de presentación comercial	2 blíster por 10 tabletas recubiertas de liberación modificada...
Código CUM	000227376 02
Expediente	227376
Registro Sanitario	INVIMA 2018M-011160 R2
Fecha de Vencimiento	17/02/2024
Titular del Registro	Novartis Pharma AG
Vía de Administración	Oral
ATC	N03AF01 Carbamazepine
Vida Útil	24 meses
BPM	Vigente

Condiciones de Almacenamiento

ALMACENAR EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Refrigerado S/N	N
Temperatura	< 30°C
Material de Empaque	Caja plegadiza
Envase	Blíster
Material Envase	AL/PVC/PE/PVDC

Indicaciones

1. Epilepsia:
– Convulsiones epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida del conocimiento), con o sin generalización secundaria.
– Convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Formas epilépticas mixtas.
2. Manía ag

Bioequivalencia S/N	No
Biológico - Biotecnológico	No
Dimensiones del Producto	10,5 x 5,6 x 2,0
Largo cm (Frente del producto)	10,5
Alto cm	5,6
Ancho cm (profundo)	2,0
Higroscópico Absorbe Humedad Ambiente	N
Fotosensible Degrada Luz	N
Termolábiles estar refrigerados / sensible a la temperatura	N
IUM	NA
Regulado	SI
POS No POS	NO POS
Alto Costo SN	NO



Fecha de generación del formato : 26/04/2021

NOVARTIS

Ficha técnica

Unidad de Negocio	Pharma
Código SAP	125627
Código de Barra - EAN	7896261001848
Peso	28
Unidades Embalaje (cuantas cajas pequeñas vienen en caja grande)	100 UNIDADES
Material Embalaje	CARTON
Nombre Comercial	Tegretol Retard De 400 Mg
Principio	Carbamazepina

Grupo Terapéutico - Clase Terapéutica

SISTEMA NERVIOSO ANTIEPILEPTICOS ANTIEPILEPTICOS DERIVADOS DE LA CARBOXAMIDA

Concentración	400
Unidad de Medida	mg
Forma Farmacéutica	Tabletas de liberación retardada

Presentación Comercial

CAJA DE CARTON CON 20 GRAGEAS EN SISTEMA BLISTER ALUMINIO /PVC/PE/PVDC

Configuración de presentación comercial	2 blíster por 10 tabletas recubiertas de liberación modificada ...
Código CUM	000227365 07
Expediente	227365
Registro Sanitario	INVIMA 2019M-012068-R2
Fecha de Vencimiento	03/02/2025
Titular del Registro	Novartis Pharma AG
Vía de Administración	Oral
ATC	N03AF01 Carbamazepine
Vida Útil	24 meses
BPM	ANOVIS INDUSTRIAL FARMACÉUTICA LTDA.

Condiciones de Almacenamiento

Almacénese a temperatura inferior a 30°C. En su empaque y envase original

Refrigerado S/N	N
Temperatura	< 30°C

Material de Empaque

	Caja plegadiza
Envase	Blíster
Material Envase	AL/PVC/PE/PVDC

Indicaciones

Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigemino. Neuropatia diabetica.

Bioequivalencia S/N	No
Biológico - Biotecnológico	No
Dimensiones del Producto	10,5 x 5,5 x 2,0
Largo cm (Frente del producto)	10,5
Alto cm	5,5
Ancho cm (profundo)	2,0
Higroscópico Absorbe Humedad Ambiente	N
Fotosensible Degrada Luz	N
Termolábiles estar refrigerados / sensible a la temperatura	N
IUM	NA
Regulado	SI
POS No POS	NO POS
Alto Costo SN	NO



FICHA TÉCNICA

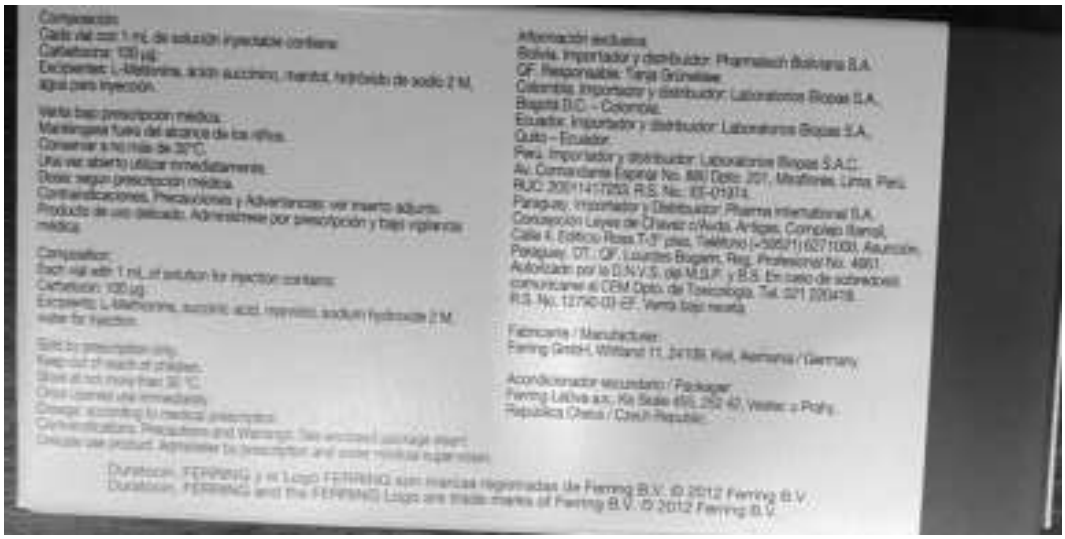
LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Duratocin 100 Mcg/mL Amp. Cj. X 5

TIPO DE PRODUCTO	MEDICAMENTO	
PRINCIPIO ACTIVO	CARBETOCINA	
FORMA FARMACEUTICA	SOLUCIÓN INYECTABLE	
CONCENTRACIÓN / DOSIFICACIÓN	100 µg/mL	
PRESENTACION COMERCIAL	CCIAL X 5 VIALES	
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2022M-0007859-R2	
VIGENCIA DEL REGISTRO	6 de diciembre de 2027	
VIDA ÚTIL	36 MESES	
DESCRIPCION DE LA PRESENTACION	CAJA POR 5 VIALES DE VIDRIO 2R(IPO I) CON UN TAMPÓN DE HULE DE BROMOBUTILO Y UNA TAPA DE ALUMINIO CON UNA CUBIERTA DESPRENDIBLE (TEAR-OFF) CONTENIDO 1 ML SOLUCIÓN INYECTABLE C/U	
NOMBRE DEL FABRICANTE	FERRING GMBH	
CODIGO DE BARRAS	7 640180 265955	
CODIGO CUM	19984250-4	
CODIGO ATC	H01BB03	
DIMENSIONES	**ANCHO (mm)**	116
	ALTO (mm)	57
	LARGO (mm)	26
PESO (g)	25	
EMBALAJE EN CAJA CORRUGADA (Unidades)	90	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	
MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE	TRANSPORTAR EN CAJA CORRUGADA ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C	

Código de documento	FT-FER-045-08	**Fecha de creación**	13/06/2023 8:39

FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Duratocin 100 Mcg/mL Amp.







FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Duratocin 100 Mcg/mL Amp.









ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	CARBIDOPA + LEVODOPA
Nombre Comercial:	CARBIDOPA X 25 MG Y LEVODOPA X 250 MG
Concentraciòn:	CARBIDOPA 25 MG + LEVODOPA 250 MG
Titular del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	CARBIDOPA: (+)-2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-2-hydrazinopropionic acid monohydrate; (-)-l-α-Hydrazino-3,4-dihydroxy-α-methylhydrocinnamic acid monohydrate LEVODOPA: (-)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-l-alanine
Formula Molecular:	CARBIDOPA: C10H14N2O4,H2O LEVODOPA:C9H11NO4
Peso Molecular:	CARBIDOPA: 244.2 g/mol LEVODOPA: 197.2 g/mol
No de CAS:	CARBIDOPA :38821-49-7 LEVODOPA :59-92-7
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANTIPARKINSONIANO
Contraindicaciones:	CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: HIPERSENSIBILIDAD A CUALQUIER COMPONENTE DE ESTE MEDICAMENTO. GLAUCOMA DE ÁNGULO ESTRECHO. EMBARAZO Y LACTANCIA. LOS INHIBIDORES NO SELECTIVOS DE LA MONOAMINO OXIDASA (MAO) ESTÁN CONTRAINDICADOS PARA UTILIZARSE CON SINEMET. ESTOS INHIBIDORES DEBEN SUSPENDERSE MÍNIMO DOS SEMANAS ANTES DE INICIAR LA TERAPIA CON SINEMET. SINEMET PUEDE SER ADMINISTRADO DE FORMA CONCOMITANTE CON LA DOSIS RECOMENDADA DEL FABRICANTE DE UN INHIBIDOR MAO CON SELECTIVIDAD PARA EL MAO TIPO B (POR EJEMPLO, HCL DE SELEGILINA). DEBIDO A QUE LA LEVODOPA PUEDE ACTIVAR UN MELANOMA MALIGNO, SINEMET NO PUEDE SER UTILIZADO EN PACIENTES CON LESIONES DE PIEL SIN DIAGNÓSTICO O HISTORIA DE MELANOMA. PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS. PRECAUCIONES: PACIENTES CON DESÓRDENES PSÍQUICOS. GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO. ADMINISTRAR CON PRECAUCIÓN A PACIENTES CON DAÑO CARDIOVASCULAR, ENDOCRINO, HEPÁTICO, PULMONAR O RENAL, O CON HISTORIA DE ÚLCERA GASTRODUODENAL. EN PACIENTES QUE RECIBEN LEVODOPA DEBE AJUSTARSE LA DOSIS.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA2022 M-007252-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	13/05/2027
Còdigo ATC:	N04BA02
Presentaciòn Comercial:	CAJA X 30 TABLETAS EN BLISTER PVC/PVDC/ALUMINIO POR 10 TABLETAS CADA BLISTER

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA	Genfar UNA EMPRESA SANOFI
Vida Util:	25 meses
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Codigo CUM:	001980397-01
Còdigo de Barras:	7705959500344
Elaborado por: Fecha:	Balmiro A. Canedo Barraza 2/06/2022

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
		LEFP – 03025
	VITAMINA K1	Versión: 02
Fecha de Edición: 2003-03-17	Fecha Última Revisión: 2021-09-29	Sustituye a: Versión 01

Nombre Genérico:	Vitamina K1 (Fitomenadiona)	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Vitamina K1	Almacenar a temperaturas inferiores a 30 °C, protegido de la luz en el envase y empaque originales	
Clase Terapéutica:	Hemostático (Coadyuvante de la coagulación)		

Forma farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)	Registro Sanitario	CÓDIGO ATC
Solución inyectable	Cada mL contiene Vitamina K1 (Fitomenadiona)....10 mg	Vía I.M.; S.C.; I.V. Lenta	2 años	INVIMA 2021M-0002050-R2 (Colombia)	B02BA01
				GBE-1447-01-11 (Ecuador)	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Solución inyectable	19933064-06	N.A.	PT03025B	Ampolla de vidrio ámbar x 1 mL	7702184130254	Caja x 25 ampollas x 1 mL	7702184030257	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 72 cajas x 25 amp	57702184030252

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	CÓDIGO CUM	CÓDIGO IUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Solución inyectable	19933064-06	N.A	PT03025I	Ampolla de vidrio ámbar x 1 mL	7702184130254	Caja x 25 ampollas x 1 mL	7702184030257	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 72 cajas x 25 amp	57702184030252

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)		
Vitamina K1 10mg/1mL Caja x 25 Ampollas	66	90	66	26	94	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	488	325	1.9	7

* *Los pesos son datos aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes. Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

Elaboro: María Alejandra Usma	Reviso: Maribel Ruiz Gómez	Aprobó: John Hendrix Colorado Romero
Cargo: Analista Material de Empaque	Cargo: Coordinadora de Innovación y Desarrollo	Cargo: Director de Innovación y Desarrollo
Fecha: 2021 / 09 / 29	Fecha: 2021 / 09 / 29	Fecha: 2021 / 09 / 29

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
	VITAMINA K1	LEFP – 03025
		Versión: 02

Cambios al estándar anterior		
Código y versión anterior	**Cambios**	**Fecha del cambio**
LEFP – 03025 G	Se incluye en el código de la pieza del PT la letra A qué significa Comercial y se incluye la información institucional	2019-10-18
LEFP – 03025 Versión 01	Se cambia el nombre de Vitamina K a Vitamina K1 Se actualiza número de reg. san. por renovación de registro sanitario. Se cambia fecha vencimiento de 3 a 2 años. Se actualiza código CUM. Se cambia el código PT03025A a PT03025B porque paso de ser fabricado de Viteco S.A. a Fabricado por Lab. Ecar S.A. Se actualiza vía de administración según lo aprobado en el material de empaque. Se agrega casilla de código IUM Se incluye debajo del cuadro de dimensiones y pesos la frase * *Los pesos son datos aproximados*	2021-09-29

Quimicos Mandarin

CARBÓN ACTIVADO 046

Lote/batch: RA 17-1499; RA 17-1500; RA 17-1501; RA 17-1502; RA 17-1503; RA 17-1563; RA 17-1564

Cantidad/quantity: 14400 kg

Origen/origin: México

Propiedades	Método	RA 17-1499	RA 17-1500	RA 17-1501
Cantidad (kg)		2000	2000	2000
Fecha de fabricación		Julio 04, 2017	Julio 04, 2017	Julio 04, 2017
% Humedad	POC-PT-02	7.7	5	7.4
Número de Yodo	POC-PT-05	569.79	594.5	599.31
Densidad aparente (g/cm^3)	POC-PT-09	0.26	0.28	0.27
% Pasa malla 100	POC-PT-10	99.93	99.96	99.99
% Pasa malla 200	POC-PT-10	98.56	99.83	99.73
% Pasa malla 325	POC-PT-10	93	98.68	93.5

Propiedades	RA 17-1502	RA 17-1503	RA 17-1563	RA 17-1564
Cantidad (kg)	2000	2000	2200	2200
Fecha de fabricación	Julio 04, 2017	Julio 04, 2017	Julio 14, 2017	Julio 14, 2017
% Humedad	6.3	7.5	7.7	7.8
Número de Yodo	622.25	533.38	601.33	591.68
Densidad aparente (g/cm^3)	0.26	0.26	0.28	0.28
% Pasa malla 100	99.98	99.99	100	99.99
% Pasa malla 200	99.53	99.94	99.91	99.81
% Pasa malla 325	97.06	99.12	95.79	92.16

El producto no es perecedero, por lo tanto no se marca fecha de caducidad

La información contenida aquí no es considerada como garantía del producto, nosotros certificamos que esta información es una fiel copia del certificado de análisis de nuestro proveedor, por lo tanto, no libera al cliente de hacer la verificación de su pedido. Los documentos electrónicos no requieren firma/ The information content on this document is not considered a guarantee of the product. Under this term, we certificate that the information is provided by the certificate of analysis of the supplier, the above information does not release the customer from making his own control upon receipt of goods. The electronic document does not require firms.

CARBÓN ACTIVADO POLVO



El carbón activado es uno de los absorbentes más poderosos que se conocen, por esto su uso para el tratamiento de aguas de todo tipo (industriales, residuales, acueductos, etc) se debe usar siempre dentro de un filtro.

FICHAS TECNICAS
LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.

NOMBRE:	OSTEOCAL 600 mg TABLETAS
TITULAR:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S
FABRICANTE:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S
	ACONDICIONADOR: OPEN MARKET LTDA
VENTA:	SIN FORMULA FACULTATIVA
VIA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
FORMA FARMACÉUTICA:	TABLETA RECUBIERTA
PRINCIPIOS ACTIVOS:	CADA TABLETA RECUBIERTA CONTIENE: CALCIO ELEMENTAL (600 MG DE CARBONATO DE CALCIO, EQUIVALE A 240 MG DE CALCIO ELEMENTAL)
EMPAQUE PRIMARIO:	BLISTER EN PVC/ALUMINIO
PRESENTACIONES:	**COMERCIAL:** CAJA X 30 TABLETAS CAJA X 100 TABLETAS **INSTITUCIONAL:** CAJA X 70 TABLETAS CAJA X 100 TABLETAS **MUESTRA MÉDICA:** CAJA X 2 TABLETAS CAJA X 4 TABLETAS
INDICACIONES:	COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE DEFICIENCIAS ORGÁNICAS DE CALCIO
VIDA ÚTIL:	TRES AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 ° C
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2016M-002873-R2
VIGENCIA:	18 DE MAYO DE 2021

Versión N° 04	FORMATO	
Código: FT-PT-058		
Página 1 de 2	FICHA TÉCNICA	
Vigencia: Agosto-2021		

KIDCAL 300 mg-100UI /5 mL SUSPENSIÓN

1. INFORMACIÓN GENERAL

Composición:	Cada 100 mL de suspensión contiene carbonato de calcio precipitado liviano equivalente a 300,00 mg de ion calcio 15g, vitamina Ds equivalente 100UI, 0,00005g óxido de zinc equivalente a 7,5 mg/5mL de ion zinc 0,18636g.		
Forma farmacéutica:	Suspensión		
Grupo Terapéutico:	Suplementos Minerales		
Vía de Administración:	Oral		
Registro Sanitario No.	INVIMA 2019M-0001645-R2	Vigencia:	2024/08/19
Vida Útil:	36 meses		
Fabricante:	Altea Farmacéutica S.A		
Titular Registro Sanitario:	Farma de Colombia S.A.S		
Modalidad de Registro:	Fabricar y Vender		
Ciudad/País de Origen:	Bogotá/Colombia		
CUM:	019925167-17 Presentación x 180mL sabor Banano 019925167-11 Presentación x 180mL sabor Fresa 019925167-23 Presentación x 180mL sabor Tutti Frutti 019925167-18 Presentación x 30mL sabor Banano 019925167-12 Presentación x 30mL sabor Fresa 019925167-24 Presentación x 30mL sabor Tutti Frutti		
Código ATC:	A12AA20		
Presentaciones comerciales:	Frasco x 180mL Frasco x 30ml. Muestra Médica		
Material de envase primario:	Frasco en vidrio ámbar tipo III con tapa blanca en polipropileno		
Material de Empaque:	Cartulina chilena referencia maule, reverso blanco. calibre 18.		
Embalaje:	36 Unidades/Corrugada 216 Unidades/Corrugada Muestra Médica		
Código de Barras:	7703454121330 Presentación x 180mL sabor Banano 7703454120944 Presentación x 180mL sabor Fresa 7703454121347 Presentación x 180mL sabor Tutti Frutti		
No de Unidades por empaque:	1		
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.		

2. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Sabor Banano: Suspensión homogénea de color blanco y olor a banana.
Sabor Fresa: Suspensión homogénea de color rosado y olor a fresa.
Sabor Tutti Frutti: Suspensión homogénea de color blanco y olor a tutti-frutti.

KIDCAL 300 mg-100UI /5 mL SUSPENSIÓN

3. DATOS CLINICOS

Indicaciones:	Suplemento de calcio, vitamina D y zinc para el tratamiento de las deficiencias de calcio en niños y adolescentes en etapa de crecimiento, convalecencia fracturas óseas y raquitismo.
Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	Hipersensibilidad al medicamento, hipercalcemia o hipercalciuria, insuficiencia renal. Precauciones y advertencias: no administrar este producto sin consultar al médico durante el embarazo, ni durante la lactancia. La duración del tratamiento no debe ser menor a 7 días a la posología indicada. Cuando se administran dosis terapéuticas por tiempos prolongados puede producirse hipercalcemia o hipecalciuria. Para evitarlo monitorear los niveles de calcio en plasma y orina.

4. DATOS FARMACEUTICOS

Lista de Excipientes:	Aceite castor hidrogenado polioxil 40 Silicona antiespumante 7-9245 30% Butilhidroxitolueno Óxido de zinc Sodio laurilsulfato Esencias

5. OBSERVACIONES

N.A

6. TABLA DE MODIFICACIONES

VERSION	FECHA	RAZON DE LA ACTUALIZACION
01	27/Jun/2013	Creación del documento
02	18/05/2017	Se incluye en el titular de Registro Sanitario, la palabra S.A.S
03	01/02/2018	• Se incluyen códigos CUM para Presentación x 30ml, sabores fresa, banano y Utii Inutil. • Se incluye embalaje para muestras médicas
04	16/08/2019	Se actualiza Registro Sanitario y vigencia por renovación del mismo.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Nombre: Andrea Suárez Cargo: Analista de Asuntos Regulatorios Fecha: 16/08/2019	Nombre: Rocio Montealegre Cargo: Jefe de Aseguramiento de Calidad Fecha: 16/08/2019	Nombre: Liliana Dacosta Cargo: Jefe de Asuntos Regulatorios Fecha: 16/08/2019

MEDIGEN S.A.S
NIT. 805.029.670-1

FICHA TECNICA CALCIFORTE D ® COMERCIAL

DESCRIPCIÓN GENERAL

Oferente: **MEDIGEN S.A.S**
Dirección: CALLE 30 # 11G-46

CÓDIGO	NOMBRE GENÉRICO	CONCENTRACIÓN PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)
00001	CALCIO ELEMENTAL 600 mg + VITAMINA D 200 U.I.	CALCIO ELEMENTAL 600 mg + VITAMINA D 200 U.I.

NOMBRE COMERCIAL	REG. SANITARIO N°	VIGENCIA D/M/A
CALCIFORTE D®	REG. SANITARIO N° INVIMA 2009M-0010004	EN TRÁMITE DE RENOVACIÓN

CÓDIGO CUM	CÓDIGO ATC	CÓDIGO DE BARRAS	FORMA FARMACÉUTICA
20006990-1	A12AA04	7707308320023	TABLETAS

ENVASE

Tipo BLÍSTER
Material PVC/ALUMINIO
Cantidad contenida por unidad mínima de despacho 10 TABLETAS X BLÍSTER
Si se trata de sólidos orales especifique si es prefraccionable y por cuánto? NA

Información que contiene el envase Nombre comercial, forma farmacéutica, composición, vía de administración, No. de registro sanitario, fabricante y titular del registro sanitario

Si se trata de líquidos orales, trae cuchara dosificadora?	Si	No	**X**
Si se trata de polvos para reconstituir de uso oral, trae copa medidora?	Si	No	**X**
Indica el volumen de llenado?	Si	No	**X**
Si se trata de cremas o ungüentos rectales o vaginales trae dispositivo para aplicación?	Si	No	**X**

EMPAQUE

Tipo CAJA PLEGADIZA
Material CARTÓN CARTULINA
Cantidad Contenida 3 BLISTER C/U 10 TABLETAS

Información que contiene el empaque Nombre comercial, nombre genérico, forma farmacéutica, composición, vía de administración, cantidad contenida, contraindicaciones y advertencias, condición de venta, leyendas especiales, laboratorio fabricante, titular del registro sanitario, No. del registro sanitario, código de barras, No. lote, fecha de vencimiento.

Presenta Inserto? **Si** **No** **X**

EMBALAJE

Tipo CAJA
Material CARTÓN CORRUGADO
Cantidad Contenida 200 UND
Información que contiene el embalaje NOMBRE COMERCIAL,FORMA FARMACÉUTICA, No. LOTE, No. CAJA.

OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS.

Vida útil del producto a partir de la fecha de fabricación **24 Meses**

Las especificaciones de Calidad corresponden a las establecidas en la Farmacopea No. USP	**Si X**	**No**
Se compromete a entregar el medicamento con una vigencia igual o superior al 75% de vida útil?	**Si X**	**No**

Condiciones de almacenamiento ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30ºC EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL

Realizado: **11/12/2020**

LABORATORIOS
LEBRIUT S.A.S

LEBRIUT		CÓDIGO: LB-F001
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO TERMINADO OROCAL D TABLETAS		
FECHA DE CREACIÓN: 24/04/2018	FECHA DE MODIFICACIÓN: 03/05/2022	VERSIÓN: 01

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO			
CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	LBID-FTPT002	03	
FORMA FARMACÉUTICA:	Tabletas		
CONCENTRACIÓN:	Carbonato de Calcio 1500 mg + Vitamina D3 200 UI		
EXPEDIENTE:	20044615		
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2022M-0013527-R1		
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	10/06/2022		
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	28/06/2027		
MEDICAMENTO ESENCIAL:	SI		
MEDICAMENTO DE CONTROL:	NO		
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	24 meses		
CÓDIGO ATC:	A11AA02		
TIPO DE VENTA:	Venta Libre		
CÓDIGO PRODUCTO:	0224		
FABRICANTE:	Laboratorios LAPROFF S.A.		
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	Laboratorios LEBRIUT S.A.S.		
PRESENTACIONES APROBADAS:	PRESENTACIÓN	**CÓDIGO CUM**	**GTIN/EAN**
	CAJA X 30 TABLETAS Comercial	020044615-01	7703038020103
	CAJA X 60 TABLETAS Comercial	020044615-02	N/A
	CAJA X 180 TABLETAS Comercial	020044615-03	N/A
	CAJA X 300 TABLETAS Comercial	020044615-04	N/A
	CAJA X 300 TABLETAS Institucional	020044615-04	7703038020172
	CAJA X 30 TABLETAS Muestra Médica	020044615-08	N/A

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA 14-07-2022

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Carbonato de Calcio 1500 mg y Vitamina D3 200 U.I.
COMPOSICIÓN:	Cada tableta contiene Carbonato de Calcio pesado equivalente a calcio 600 mg, Vitamina D3 (Colecalciferol) 200.0 U.I.
POSOLOGÍA:	Como fuente extra de calcio, tomar una tableta después de las comidas o según indicación médica. Y lactantes suministrar la dosis diaria para un adulto. No tomar más de 2 tabletas en 24 horas.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	según criterio médico
INDICACIÓN:	Coadyuvante en el tratamiento de las deficiencias de Calcio y Vitamina D3
CONTRAINDICACIONES:	Hipercalcemia, Hipercalciuria. Administrese con precaución en pacientes con: Insuficiencia o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos. Contiene aspartame, no administrar en pacientes con Fenilcetonuria, porque este producto se metaboliza a Fenilalanina que puede causar toxicidad.
REACCIONES ADVERSAS:	Poco frecuentes: Hipercalcemia, hipercalciuria.
INTERACCIONES:	Aumenta el riesgo de hipercalcemia con: diuréticos tiazídicos. Modifica la absorción de: tetraciclinas (administrar 2 h antes o de 4 a 6 h después); levotiroxina (administrar con 4 h de diferencia); quinolonas (administrar 2 h antes o 6 h después); Fe, Zn y ranelato de estroncio (administrar 2 h antes o 2 h después). Precaución con: glucósidos cardiotónicos. Absorción disminuida con: bisfosfonato (administrar al menos 1 h antes), orlistat.
MECANISMO DE ACCIÓN:	Contrarresta el aumento de la PTH producido por la deficiencia de Ca por calcio aumenta de la reabsorción ósea. La vit. D aumenta la absorción intestinal de Ca.
FARMACOCINÉTICA:	La absorción del calcio tiene lugar principalmente en la parte superior del intestino delgado mediante un proceso pasivo no saturable y por transporte activo saturable dependiente de vitamina D. La absorción de calcio elemento a partir de la sal de carbonato de calcio es del 53,7% en sujetos normales. El calcio se elimina a través de la orina, las heces y el sudor. La vitamina D se absorbe casi por completo (80%). En el plasma es transportada por una proteína transportadora de vitamina D hasta el hígado, lugar de la primera hidroxilación. La concentración de 25- hidroxi-colecalcifero (calcidiol) circulante es el indicador del nivel de vitamina D. El 25-hidroxi-colecalciferol se hidroxila nuevamente en el riñón a 1a,25-dihidroxi-colecalciferol. El colecalciferol y sus metabolitos pueden almacenarse en músculo y en tejido adiposo durante varios meses. La vitamina D se elimina a través de la orina y las heces.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	Según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO	El Carbonato de Calcio +Vitamina D3 está dentro de la categoría A riesgo para el feto en el embarazo, ya que no presenta ningún riesgo para el desarrollo del feto durante el primer trimestre del embarazo.
GRUPO TERAPÉUTICO	Suplementos minerales
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Calcio
SISTEMA ORGÁNICO:	Tracto alimentario y metabolismo
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperaturas menores de 30°C en el envase y empaque original
FOTOSENSIBLE:	NO
TERMOLÁBIL:	NO
HIGROSCÓPICO:	NO
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN (POST-APERTURA)	Consumir inmediatamente una vez abierto el blíster.

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA 14-07-2022

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS		
ASPECTO:	Tableta capsular biconvexa con logo de Laproff en una de sus caras y la otra ranurada.	
COLOR:	Rosa no homogéneo similar al pantone 489 U	
OLOR	Característico	
IDENTIFICACIÓN:	CALCIO: La prueba cumple si se obtiene la absorción característica del calcio según la técnica de espectrofotometría de absorción atómica. VITAMINA D3 HPLC: El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar.	
VALORACIÓN:	CALCIO: Entre 90,0 % y 125,0 % de la cantidad declarada de Carbonato de Calcio. Equivalente en mg de Calcio Elemental, al rango entre 540 mg y 750 mg. VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL): Entre 90,0% y 135,0% de la cantidad declarada de Vitamina D3 (Colecalciferol).	
DISOLUCIÓN:	No menos que 75% (Q) de la cantidad declarada de Carbonato de Calcio es disuelta en 30 minutos.	
VARIACIÓN DE PESO:	El peso de no más de dos tabletas difiere del peso promedio en no más de 5%, y ninguna tableta difiere del peso promedio en más del 10%.	
DISOLVENTES RESIDUALES:	No más de 5000 ppm de disolvente residual Clase 3.	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO:	Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 2000 UFC/g
	Recuento total combinado de hongos y levaduras	≤ 200 UFC/g
	Escherichia coli	Ausente/g
	Salmonella spp.	Ausente/ 10 g
	Staphylococcus aureus	Ausente/g
	Pseudomona aeruginosa	Ausente/g

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO	
ENVASE PRIMARIO:	Blister PVC/PVDC-Aluminio x 10 tabletas
MATERIAL:	PVC/PVDC-Aluminio
COLOR:	Incoloro y transparente

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO	
TIPO DE EMPAQUE:	Caja plegadiza x 30 Tabletas Caja plegadiza x 300 Tabletas
MATERIAL:	Cartón ultra de color blanco 312 g (equivalente a 0.36 mm de calibre), Propalcote S.B.S. 300 g, CMPC Graphics GC1 240 g (Mixto), Earth Pack PVD.
COLOR:	Correspondiente con el arte vigente.
ALTO:	Caja x 30 Tabletas: 6,1 cm +/- 0,1 cm (6,0 cm – 6,2 cm)
ANCHO:	Caja x 30 Tabletas: 8,6 cm +/- 0,1 cm (8,5 cm – 8,7 cm)
PROFUNDIDAD:	Caja x 30 Tabletas: 2,8 cm +/- 0,1 cm (2,7 cm – 2,9 cm)
PESO BRUTO:	Caja x 30 Tabletas: 70,5 g
PESO NETO:	Caja x 30 Tabletas: 53,0 g
TARA:	Caja x 30 Tabletas: 16,6 g
ALTO:	Caja x 300 Tabletas: 8,6 cm +/- 0,1 cm (8,5 cm – 8,7 cm)
ANCHO:	Caja x 300 Tabletas: 26,7 cm +/- 0,1 cm (26,6 cm – 26,8 cm)
PROFUNDIDAD:	Caja x 300 Tabletas: 6,4 cm +/- 0,1 cm (6,3 cm – 6,5 cm)

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A
FECHA 14-07-2022

PESO BRUTO:	Caja x 300 Tabletas: 660,0 g
PESO NETO:	Caja x 300 Tabletas: 539,1 g
TARA:	Caja x 300 Tabletas: 120,9 g
CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE	
CANTIDAD EMBALAJE:	Caja x 30 Tabletas: 117 cajas plegadizas Caja x 300 Tabletas: 20 cajas plegadizas
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	Caja x 30 Tabletas: 10 cajas corrugadas Caja x 300 Tabletas: 6 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	Caja x 30 tabletas: 8,7 kg Caja x 300 tabletas: 13,7 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	Caja x 30 tabletas: 38,5 cm de largo x 27,3 cm de ancho x 20,8 cm de alto Caja x 300 tabletas: 37,9 cm de largo x 29,5 cm de ancho x 35,6 cm de alto
BIBLIOGRAFÍA	
https://www.vademecum.es/medicamento-calcio+vitamina+d3+rovi_30586 https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/72175/FichaTecnica_72175.html#4-4-advertencias-y-precauciones-especiales-de-empleo	
OBSERVACIONES	
N/A	

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
01	Incluir información de empaque secundario para la presentación caja por 300 tabletas.	Leidy Posada 02/04/2018
02	Se actualizan los pesos de las caracteristicas de material de empaque secundario y las caracteristicas de embalaje del producto.	Diego Ospina B. 03/09/2020
03	Se actualiza ficha técnica a la versión 01 del formato LB-F001 Ficha Técnica de Producto Terminado. Se actualiza número, fecha de expedición y fecha de vencimiento del registro sanitario, además se actualiza tiempo de vida útil a 24 meses, se elimina presentación Caja x 10 Tabletas Muestra Médica, se incluye presentación Caja x 30 Tabletas Muestra Médica y se actualiza código CUM de la presentación Caja x 300 tabletas institucional, según resolución 2022016643 del 10/06/2022 por la cual se concedió la renovación del registro sanitario del producto. Se actualiza Grupo Terapéutico, Subgrupo Terapéutico y Sistema Orgánico según sitio web de consulta de registros sanitarios INVIMA. Se actualiza la especificación para la prueba de identificación, se cambia el nombre de la prueba "Uniformidad" por "Variación de Peso" y se incluyen las pruebas "Disolventes Residuales" y "Límite microbiológico" según metodología analítica LBID-MAPT002 Versión 06. Se adiciona material Earth Pack PVP, se actualiza peso bruto, peso neto y tara para ambas presentaciones, se actualiza cantidad de embalaje y peso bruto de embalaje para ambas presentaciones.	Leidy Posada / Diego Ospina 30/06/2022

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA 14-07-2022

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Leidy P.P. 30-06-2022	Lina 30-06-2022	30/06/22
Leidy Posada Jefe de Asuntos Regulatorios Diego Ospina Analista de Desarrollo y Validación de Métodos Analíticos	Lina Marcela Ruiz Jefe de Gestión de Calidad	Carlos Mario García Director Técnico - Jefe de Investigación y Desarrollo

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA 14-07-2022

COMPOSICIÓN: Cada Tableta de ACTILITIO® contiene 300 mg de Carbonato de Litio.

FARMACOCINÉTICA: El Litio por vía oral se absorbe rápidamente a nivel del tracto gastrointestinal en un periodo de 6 a 8 horas; los picos máximos de concentración sérica se obtienen 0,5 a 2 horas cuando se administra en tabletas. La concentración plasmática terapéutica se logra entre dos a cuatro horas después de la administración, el equilibrio se logra entre el quinto y el octavo día. La eliminación predominante es por medio del riñón (90%), menos del 1% en las heces y 4 – 5% en el sudor. El coeficiente de depuración total representa alrededor del 20% del total de la filtración glomerular. Los estudios cinéticos después de dosis única y tratamiento continuo, permiten afirmar que no hay acumulación del producto. La competencia entre los iones de Sodio y de Litio en el momento de la reabsorción a nivel del túbulo proximal, explica por qué grandes variaciones en la eliminación del sodio perturban la litemia. La eliminación renal es rápida al inicio de la terapia y se hace más lenta con administración crónica; uno a dos tercios de una dosis de ataque se excreta durante una fase de eliminación acelerada de 6 a 12 horas, seguido por una fase lenta durante 10 a 14 días. El litio no se une a las proteínas plasmáticas y no sufre biotransformación metabólica; posee una vida media de eliminación de 24 horas en adultos, 18 horas en adolescentes, y superior a 36 horas en los ancianos.

INDICACIONES: Antidepresivo, agente antipsicótico, normotípico, regulador del humor, prevención de recaídas en las sicosis maniaco depresivas y en los estados esquizoafectivos intermitentes. Tratamiento curativo de los estados de excitación maniática ó hipomaniáticas.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal y ancianos. No administrarse durante el embarazo y la lactancia; puede incrementar las incidencias cardiacas y otras anomalías, especialmente la anomalía de Ebstein's; hipersensibilidad al medicamento, insuficiencia hepática, hipertensión arterial.

PRECAUCIONES DE EMPLEO: Deben practicarse los siguientes exámenes ates de iniciar el tratamiento:
Examen de función renal: se recomienda la búsqueda de una proteinuria y la medición del aclaramiento renal de la creatinina.
Prueba de embarazo: Asegurarse que la mujer en edad de procrear no está esperando y/o utiliza tratamiento anticonceptivo efectivo antes de empezar el tratamiento.
Tiroides: Debe medirse el nivel de hormonas tiroideas T3, T4 de la TSH plasmática, del Yodo proteico (PBI) y/o del índice de tiroxina libre (un eventual hipotiroidismo deberá ser corregido antes de empezar el tratamiento).
EEG: Puede Alterarse en caso de epilepsia o de antecedentes convulsivos.
Examen cardiaco: El litio causa modificaciones de la repolarización sobre todo a altas dosis o en caso de sobredosis. Debe entonces ser utilizado con prudencia y bajo el control de un especialista en pacientes con problemas de arritmias paroxística o permanentes crónicas.
Glucemia en ayunas: En caso de aumento de peso otra medición deberá realizarse en el curso del tratamiento.
Otras precauciones: Es indispensable explicar al paciente la necesidad de tomar el medicamento en forma regular y permanente con el fin de asegurar el éxito del tratamiento. Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas .Medición de la

litemia durante el tratamiento. No modificar el aporte de sodio. Debe evitarse su administración en caso de problemas en la función ventricular.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Neurolépticos: (clorpromazina, haloperidol, flufemacina, tioridazina); síndrome de confusión y aumento rápido de la litemia.

Carbamazepina: riesgo de neurotoxicidad reversible una vez que se suspende el tratamiento con el litio.

Inhibidores de la enzima convertidora: aumento de la litemia.

Diuréticos: aumento de la litemia con signos de sobredosis.

AINEs: diclofenaco, ketoprofeno, piroxicam y por extrapolación todos los AINEs, salvo los salicilatos. La indometazina y la fenilbutazona facilitan la reabsorción tubular del litio y pueden elevar sus niveles séricos.

Anfetaminas: el litio puede antagonizar los efectos estimulantes centrales de estos medicamentos.

Yodo, Yoduro de Calcio y de Potasio: posible potencialización de los efectos hipotiroidianos del litio.

EFECTOS ADVERSOS:

Neurológicos: Temblor es el más frecuente de los efectos adversos; puede presentarse con niveles terapéuticos y responde al uso del propanolol. También pueden presentarse hiperactividad motora, coreoatetosis ataxia, disartria y afasia. Algunos pacientes pueden desarrollar confusión mental marcada y movimientos anormales que obligan a la suspensión de la terapia y monitoreo de las cifras de litio en sangre.

Psíquicos: Sedación, letargia, obnubilación.

Renales: Poliuria y polidipsia; efectos frecuentes que se presentan con niveles terapéuticos; la principal anomalía fisiológica es una pérdida de la capacidad del túbulo colector para retener agua bajo influencia de la hormona antidiurética (HAD), lo que resulta en aclaramiento excesivo de agua. Se han encontrado casos de diabetes insípida nefrogénica inducida por el litio, resistente a la vasopresina pero sensible a la amilorida. La poliuria de aparición temprana desaparece espontáneamente, pero si se presenta tardamente es necesaria una buena evaluación de la función renal, reducción de la dosis o adición de un diurético tiazídico. Puede presentarse nefritis crónica intersticial y síndrome nefrótico inducido por el litio. Los pacientes en tratamiento con litio deberán evitar deshidratación que incrementa la concentración en la orina.

Musculares: hipotonía muscular.

Aumento de peso.

Bocio aislado o asociado a un hipotiroidismo (a veces hipertiroidismo).

Tiroides: El litio disminuye la función tiroidea en muchos pacientes, reversible al suspender la terapia.

Accidentes cardiacos: una degeneración miofibrilar con infiltración intersticial linfocitaria ha sido descrita.

Sangre: hiperleucositosis con hiperneutrofilia y linfocitopenia.

Sed y poliuria.

Manifestaciones cutáneas: Acné, agravación o iniciación de soriasis.

Digestivos: Nauseas, vómitos y diarreas.

SOBREDOSIS: En caso de intoxicación grave, los principales signos son los cardiacos con perturbación del ECG neurológicos, vértigos, trastornos en la vigilancia, hiperreflexia, confusión, convulsiones y finalmente coma. La

aparición de estos síntomas necesita: detención inmediata del tratamiento, control urgente de la litemia, y aumento de la excreción por la alcalinización de orina, diuresis osmótica y adición de cloruro de sodio.

Otros efectos secundarios: Se pueden presentar reacciones alérgicas tipo dermatitis y/o vasculitis. Erupciones acneiformes, trastornos de la función sexual en varones, síndrome de pseudotumor cerebral, incontinencia o urgencia miccional y temblores. Los efectos secundarios descritos se pueden presentar aun con concentraciones terapéuticas de litio, son leves cuando los niveles séricos son menores de 1,5 mEq/L, cifras de litio mayores a 2 mEq/L son potencialmente tóxicas

TOXICIDAD: La intoxicación aguda se manifiesta por vómito, diarrea profusa, temblor, ataxia, hiperreflexia, confusión convulsiones y coma; la administración crónica puede conducir a la aparición de aumento benigno, difuso y no hipersensible de la glándula tiroides; aumenta la captación de I131, el Yodo ligado a las proteínas plasmáticas disminuye, así como la tiroxina libre; los pacientes permanecen eutiroideos y no es frecuente el hipotiroidismo clínico. Los síntomas disminuyen al suspender la terapia o con la administración concomitante de hormona tiroidea.

Efectos tóxicos leves: nauseas que dura pocos días, temblor fino en manos y/o mandíbula, vómito y diarrea.
Efectos tóxicos moderados: anorexia, vómito, diarrea profusa, sed, poliuria, temblor fuerte, debilidad muscular, espasmos, sedación y ataxia.
Efectos tóxicos severos: hiperreflexia, temblores, atetosis, confusión, estupor, arritmias cardiacas, hipotensión, convulsiones y muerte.

Uso en el embarazo y lactancia: No se recomienda, especialmente en el primer trimestre, porque el Litio cruza la barrera placentaria y se encuentra en cantidades iguales en la sangre fetal; produce bocio neonatal, depresión del SNC, hipotonía, cianosis, letargo, soplos cardiacos, y aumento de la frecuencia de anomalías cardiovasculares del recién nacido, especialmente malformación de Ebstein (FDA: Categoría D- teratogénico) El Litio se excreta en la leche materna en concentraciones cercanas a la mitad de las plasmáticas; signos y síntomas de toxicidad (hipotonía, hipotermia, cianosis, y cambios en el ECG) pueden aparecer en los recién nacidos alimentados con leche materna de madres que se encuentran en terapia con litio

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: La edad, peso y función renal deben evaluarse antes de iniciar la terapia con carbonato de Litio. La posología debe individualizarse para cada paciente según las concentraciones sanguíneas y la respuesta clínica. La dosis necesaria para mantener la litemia activa, varía según el individuo .Hay que estabilizar a la mínima cantidad necesaria eficaz. La Cmin (Concentración mínima plasmática eficaz recomendada): El nivel mínimo recomendado de litemia eficaz es de 0,5 a 0,9 mEq/L. Los niveles de litemia deben medirse en la mañana, justo antes de la próxima dosis. La administración del Carbonato de Litio 300 mg puede iniciarse con 600 mg/ día en 2 tomas (8:00 a.m. y 8:00 p.m.) La dosis puede aumentarse, dependiendo de los niveles de litemia a 3 tabletas día (8:00a.m., 2:00 p.m. y 8:00 p.m.) El Carbonato de Litio es mejor tolerado si se administra inmediatamente después de las comidas.

La dosis diaria oscila entre 600 a 3600 mg, aunque la mayoría de los pacientes requieren de 1500 a 1800 mg/día. Cada 300 mg contienen 8 mEq de litio. La dosis diaria total debe dividirse siempre en 3 ó 4 tomas PATRA evitar molestias gástricas.

La decisión de tratamiento profiláctico depende de muchos factores a saber: frecuencia y severidad de episodios previos, patrón ascendente de aparición y grado de compromiso del paciente a seguir un programa indefinido de terapia.

Los sujetos con más de un episodio al año son los principales candidatos a seguir una terapia de mantenimiento, la cual alcanza resultados óptimos con niveles de 0,5 a 1,0 mEq/L .La dosis máxima diaria no debe exceder de 2,4 g.

Niños mayores de 12 años: Inicialmente 15 a 20 mg/ kg / día (0,4 a 0,5 mEq), en dos o tres dosis divididas; la dosis debe ajustarse semanalmente según las concentraciones de litio en sangre.

ESTABILIDAD: El producto es estable fisicoquímicamente y microbiológicamente por 3 años (a partir de la fecha de fabricación) a una temperatura de 30°C en su envase y empaque original. No requiere cadena de frío. Conservar fuera del alcance de los niños.

Una vez caducado, se le debe dar disposición final de acuerdo a la normatividad vigente y pertinente. No arrojarlo a ningún desagüe.

PRESENTACION: Caja con blíster por 10 tabletas en caja por 100 tabletas de 300 mg de Carbonato de Litio. La tableta puede presentar una superficie porosa debido a la naturaleza del principio activo y a que no cuenta con recubrimiento.

Registro Sanitario INVIMA 2010M-0010810 (En trámite de renovación desde el año 2020)

FERINJECT 50 mg/mL INYECTABLE

1. INFORMACIÓN GENERAL

Composición:	Cada vial por 10 mL contiene Carboximaltosa de Hierro 1800 mg equivalente a Hierro 500 mg.		
Forma farmacéutica:	Solución Inyectable		
Grupo Terapéutico:	Antianémicos		
Vía de Administración:	Intravenosa		
Registro Sanitario No.	INVIMA 2023M-0014026-R2	Vigencia:	18/10/2028
Vida Útil:	36 meses		
Fabricante:	IDT BIOLOGIKA GMBH		
Titular Registro Sanitario:	VIFOR INTERNATIONAL INC Suiza		
Importador:	Farma de Colombia S.A.S		
Modalidad de Registro:	Importar- Vender		
Ciudad/País de Origen:	Alemania		
CUM:	20042955-07		
Código ATC:	B03AC01		
Presentaciones comerciales:	Caja x 1 vial		
Material de envase primario:	Vial De Vidrio Tipo I, con tapón de goma de bromobutilo y tapa de Aluminio		
Material de Empaque:	Cartón Calidad: GC 2, Chromocarton		
Embalaje:	216 Unidades/Corrugada		
Peso:	30 g		
Dimensiones:	Ancho: 3,8 cm Alto: 8 cm Largo: 3,8 cm		
Código de Barras:	7703454123259		
No. de Unidades por empaque:	1		
Condiciones de almacenamiento:	Conservar a menos de 30°C en su envase y empaque originales		

FERINJECT 50 mg/mL INYECTABLE

2. DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Solución acuosa Color marrón

3. DATOS CLÍNICOS

Indicaciones:	Ferinject está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio.
Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: hipersensibilidad conocida a Ferinject o a alguno de los excipientes; anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica; indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro y primer trimestre de embarazo.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de Excipientes:	N.A

5. OBSERVACIONES

N.A

FERINJECT 50 mg/mL INYECTABLE

6. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

IDENTIFICACIÓN DE PELIGROS PARA LA SALUD Y AMBIENTALES	Ninguno conocido.
MEDIDAS DE PRIMEROS AUXILIOS	En caso de contacto con la piel y ojos lave con abundante agua. En caso de ingestión remítase al centro médico de su localidad.
MEDIDAS EN CASO DE INCENDIO O VERTIDO ACCIDENTAL	Recoger con Tinosorb ® o limpiar en seco
MANEJO Y ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura no superior a 30°C y humedad relativa de 75%.
CONTROLES DE EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN PERSONAL	Use guantes de nitrilo o látex, en caso de exposición directa.
PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS	Solución miscible en agua.
ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD	El producto es estable a 30°C y humedad relativa de 75%. Es inerte y no reacciona con otras sustancias.
INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA Y ECOLÓGICA	Ver contraindicaciones y advertencias. Evitar en lo posible el contacto directo de las mucosas con el producto.
CONSIDERACIONES DE DISPOSICIÓN FINAL	Desechar en bolsa roja o depositar en Punto Azul.
CONSIDERACIONES DE TRANSPORTE	Transpórtese con precaución carga delicada.

7. TABLA DE MODIFICACIONES

VERSIÓN	FECHA	RAZÓN DE LA ACTUALIZACIÓN
01	17/Jun/2016	Creación del documento
02	18/05/2017	Se incluye en el titular de Registro Sanitario, la palabra S.A.S; se actualiza código ATC y se actualiza No. Unidades por empaque
03	16/10/2018	- Se actualiza Registro Sanitario y vigencia acorde a la Resolución 2018039704 del 14 de Septiembre de 2018. - Se actualiza código ATC. - Se actualiza embalaje acorde a datos logísticos.
04	15/03/2019	Se actualizan las unidades de embalaje de 168 pasa a 216.
05	02/07/2020	Se incluye información de seguridad.
06	22/02/2021	- Se incluyen dimensiones y peso el producto
07	21/03/2023	Se actualiza documento por vigencia del mismo Se actualiza logo de Farma
08	13/07/2023	Actualización de RS y vigencia

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Nombre: Deicy Fernández Cargo: Jefe de Asuntos Regulatorios Fecha: 13/07/2023	Nombre: Diana Heredia Cargo: Coordinador Regional de Aseguramiento de Calidad Fecha: 13/07/2023	Nombre: Rocio Montealegre Cargo: Gerente Regional de Aseguramiento de Calidad Fecha: 13/07/2023

Información Para Prescribir
Carboximetilcelulosa sódica 5 mg/mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Carboximetilcelulosa sódica 5 mg/mL
Composición	Cada mL contiene Carboximetilcelulosa sódica 5 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución oftálmica
Clasificación terapéutica	Lágrimas artificiales y otras preparaciones indiferentes, código ATC S01XA20
Vía de administración	Oftálmica
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Indicado para el alivio temporal de la irritación, picazón, ardor y molestias que se presentan en el síndrome de resequedad ocular sea este moderado o severo, de cualquier etiología, incluyendo la irritación ocular causada por el viento y exposición al sol.
Dosis y Posología[2]	**Posología** Aplicar una o dos gotas en el ojo/s afectado/s según sea necesario. **Forma de administración** Carboximetilcelulosa debe administrarse vía oftálmica. Asegúrese de que el envase unidosis está intacto antes del uso. Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, el gotero no debe entrar en contacto con el ojo ni con cualquier otra superficie. Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los distintos medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carboximetilcelulosa en población pediátrica. No se dispone de datos
Contraindicaciones, y advertencias[1]	Historial de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Si durante la utilización se presenta dolor ocular, cambios en la agudeza visual, continúan los signos de irritación y estos se presentan o persisten por 72 horas descontinuar el producto y consulta con el oftalmólogo.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[2]	No se han realizado estudios de interacciones.
Embarazo y Lactancia[2]	**Embarazo** Los datos sobre el uso de Carboximetilcelulosa en mujeres embarazadas son limitados o insuficientes. Sin embargo, no se prevén efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica a Carboximetilcelulosa es insignificante. Este medicamento se puede utilizar durante el embarazo. **Lactancia** Se desconoce si Carboximetilcelulosa o alguno de los componentes se excretan en leche materna, sin embargo, no se prevén efectos en niños/ recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a Carboximetilcelulosa en madres en período de lactancia es insignificante. Este medicamento se puede utilizar durante la lactancia.

	Fertilidad No hay datos relativos a la fertilidad con este medicamento.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[2]	Es posible que este medicamento provoque visión borrosa transitoria. Si un paciente experimenta visión borrosa transitoria, se le debe aconsejar que no conduzca ni utilice máquinas hasta que la visión sea clara.
Reacciones adversas[2]	Las reacciones se presentan de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema de MedDRA, con la siguiente convención de frecuencias: Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Experiencia en ensayos clínicos ***Trastornos oculares*:** **Frecuentes**: irritación ocular (incluidos ardor y molestias), dolor ocular, picor ocular, alteraciones visuales. Experiencia post-comercialización Las reacciones adversas que se mencionan a continuación han sido identificadas en la experiencia post-comercialización, con la práctica clínica. ***Trastornos oculares:*** **Poco frecuentes**: visión borrosa, aumento del lagrimeo, secreción ocular, costra en el margen del párpado y/o residuo de medicamento, sensación de cuerpo extraño, hiperemia ocular, alteración visual. ***Trastornos del sistema inmunológico***: **Poco frecuentes**: hipersensibilidad, incluida alergia ocular con síntomas de hinchazón ocular o edema palpebral. ***Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:*** **Poco frecuentes**: lesión superficial ocular (debido a que el gotero entra en contacto con el ojo durante la administración del colirio) y/o abrasión corneal.
Sobredosis[2]	No se han notificado casos de sobredosis. Debido a las características de este medicamento es poco probable que se produzca una sobredosis por vía tópica con Carboximetilcelulosa ni que se asocie a toxicidad sistémica. Una sobredosis de Carboximetilcelulosa puede eliminarse fácilmente del ojo con agua templada.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas[2]	**Mecanismo de acción:** La carmelosa sódica (carboximetilcelulosa de sodio) es un derivado de la celulosa que tiene una acción físicoquímica y produce, en solución acuosa, la reducción de la tensión superficial, así como un incremento de la viscosidad de la lágrima. De esta forma, aumenta el tiempo de permanencia de la lágrima artificial en la superficie ocular. La carboximetilcelulosa sódica se adhiere bien a la córnea y a la conjuntiva y proporciona una adecuada humectación. Los síntomas de irritación causados por parpadeo cuando existe deficiencia de fluido lagrimal son, de este modo, disminuidos y se previenen los consecuentes síntomas de la desecación epitelial.
Propiedades farmacocinéticas[2]	Debido a que la carboximetilcelulosa sódica tiene un elevado peso molecular, es poco probable que penetre en la córnea.

Datos Preclínicos de Seguridad$_2$	No hay datos preclínicos que se consideren relevantes para la seguridad clínica aparte de los datos incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.
Datos Farmacéuticos	
Incompatibilidades$_2$	No procede
Lista de excipientes	Cloruro de sodio Cloruro de potasio Cloruro de calcio dihidratado Cloruro de magnesio hexahidratado Ácido bórico Poliaminopropil biguanida Hidróxido de sodio/ ácido clorhídrico c.s.p. Agua para inyección
Periodo de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Almacenar a temperaturas no mayores de 30°c en su envase y empaque originales
Modo de preparación	No requiere
Naturaleza y contenido del envase	Frasco gotero en PEBD blanco por 15 mL
Fecha revisión bibliografía	11.11.2020
Referencias Bibliográficas	1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 24. 24 de junio 2003. Numeral 2.1.2. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266713/ceracta242003.pdf/c08f855f-158d-c65d-06c9-4c6918eb043e?t=1562109341192 2. Ficha Técnica. Carmelosa stada 5 mg/ml colirio en solución en envase unidosis. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78502/FT_78502.html#1-nombre-del-medicamento

Control de cambios

Fecha Elaboración	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
18.11.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D.**	Aprobación
11.11.2020	1	Creación	**Katalina Rodriguez**	Elaboración de IPP de acuerdo con acta 24/2003 del INVIMA.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	CARVEDILOL
Nombre Comercial:	CARVEDILOL 6.25 MG TABLETAS
Concentraciòn:	6,25 MG
Titular (es) del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	1-Carbazol-4-yloxy-3-[2-(2-methoxyphenoxy)ethylamino]propan-2-ol
Formula Molecular:	C24H26N2O4
Peso Molecular:	406.5 g/mol
No de CAS:	72956-09-3
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	ANTIANGINOSO,ANTIHIPERTENSOR
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD AL CARVEDILOL O A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES. DEFICIENCIA CARDIACA NYHA CLASE IV, QUE REQUIERE TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS QUE APOYAN LA FUNCIÓN CARDIACA LOS CUALES SON USADOS POR VÍA INTRAVENOSA. ENFERMEDAD RESPIRATORIA CRÓNICA CON OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS AÉREAS DEBIDO A ESPASMOS DE LOS MÚSCULOS BRONQUIALES. DISFUNCIÓN HEPÁTICA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA. ASMA BRONQUIAL. PERTURBACIONES DE LA CONDUCCIÓN DEL CORAZÓN ENTRE ATRIO Y VENTRÍCULO. PULSO EN REPOSO MENOR A 50 PULSACIONES POR MINUTO ANTES DE EMPEZAR LA TERAPIA. SHOCK INDUCIDO POR DIFERENCIA CARDIACA. ENFERMEDADES DEL NÓDULO SINUSAL. PRESIÓN ARTERIAL CONSIDERABLEMENTE BAJA. HIPERACIDEZ DE LA SANGRE. ANGINA DE PRINZMETAL. TUMOR NO TRATADO DE LA MÉDULA SUPRARRENAL. DESÓRDENES SEVEROS DE LA CIRCULACIÓN ARTERIAL PERIFÉRICA. TRATAMIENTO INTRAVENOSO CONCURRENTE CON VERAPAMILO O DILTIAZEM. EMBARAZO, LACTANCIA Y NIÑOS MENORES DE 18 AÑOS. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: DEBE EMPLEARSE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES QUE VAYAN A SOMETERSE A ANESTESIA GENERAL Y CIRUGÍA MAYOR, O QUE SEAN DIABÉTICOS, O SI LA FUNCIÓN RENAL O HEPÁTICA ESTÁN ALTERADAS. HIPOTENSIÓN Y SÍNDROME DEL IRIS FLÁCIDO. LAS INDICACIONES EN ENFERMEDAD CORONARIA Y EN FALLA CARDIACA SON DE EXCLUSIVA PRESCRIPCIÓN DEL ESPECIALISTA.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2019M-0010098-R1
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	15/11/2024
Còdigo ATC:	C07AG02

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Presentaciòn Comercial:	CAJA PLEGADIZA POR 300 TABLETAS EN BLISTER PVC-PVDC/ ALUMINIO BLANCO
Còdigo CUM:	020005748-07
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7705959884314
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	01.09.2022

ecar Laboratorios	FICHA DE PRODUCTO	Estándar Lab Ecar
		LEFP – 03015
	VITAMINA B12	Versión: 01
Fecha de Edición: 2003-03-18	Fecha Última Revisión: 2019-10-18	Sustituye a: LEFP – 03015 G

Nombre Genérico:	Vitamina B12 (Cianocobalamina)	**Condiciones de Almacenamiento:**				
Nombre Comercial:	Vitamina B12	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales				
Clase Terapéutica:	Antianémico					
Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**		**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Solución inyectable	Cada mL contiene: Vitamina B12 (Cianocobalamina) 1 mg	Intramuscular, Subcutánea	Ampolla x 1 mL	3 años	INVIMA 2013M-003990-R3	B03BA01
			Frasco Vial x 10 mL	3 años	INVIMA 2013M-0014369	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	CUM	CÓDIGO PT	Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)		Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)		Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)		Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)	
Solución inyectable	000040260-02	PT03015	Ampolla de vidrio ámbar x 1 mL	77014290	Caja x 25 ampollas x 1 mL	7702184030156	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 72 cajas x 25 ampollas	47702184030156
	020055915-03	PT03016	Frasco Ampolla ámbar x 10 mL	7702184130162	Caja x 12Frasco ampolla x 10 mL	7702184030165	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 72 cajas x 12 fco ampollas	47702184030163

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)		
Vitamina B-12 1mg/1mL Caja x 25 Ampollas	66	90	66	25,5	89	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	488	325	1,9	7
Vitamina B-12 10mg/10mL Caja x 12 Frasco viales	66	90	66	121	254	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	488	325	8,7	19

Elaboró: Andrés Felipe García	Revisó: Maribel Ruiz Gómez	Aprobó: John Hendryx Colorado Romero
Cargo: Analista de Transferencia y Mantenimiento de fórmula	Cargo: Coordinadora de Innovación y Desarrollo	Cargo: Director de Innovación y Desarrollo
Fecha: 2019-10-18	Fecha: 2019/10/18	Fecha: 2019-10-19

Cambios al estándar anterior		
Código y versión anterior	Cambios	Fecha del cambio
LEFP – 03015 G	Se actualizar estándar por cumplimiento de 5 años. La información se conserva sin cambios	2019-10-18

Date: 9/1/2023
Hour: 17:33:30

User: menae2

TECHNICAL DATASHEET-PRODUCTS

ID	HOST COUNTRY	BUSINESS UNIT	GROUP	PRODUCT TYPE
	COLOMBIA	PHARMACEUTICALS	LA	MEDICAMENTO

PRODUCT NAME:	ENDOXAN 1 G.	**PRODUCT CODE:**	**2638B5009**
LINCENSE NUMBER:	2022M-008009-R4	**EXPIRATION DATE:**	**12/12/2027**
FILE NUMBER:	21535	**RESOLUTION DATE:**	**25/11/2022**
TECHNICAL REFERENCE:	USP	**TRADEMARK**:	ENDOXAN

OWNER:	MANUFACTURER:	MANUFACTURER COUNTRY:
BAXTER ONCOLOGY GmbH	BAXTER ONCOLOGY GMBH	ALEMANIA

COMPLEMENT

GENERIC NAME:
Ciclofosfamida 1g/vial

ACTIVE INGREDIENT(S)/DRUG SUBSTANCE / COMPOSITION:
Cada VIAL contiene CICLOFOSFAMIDA MONOHIDRATO EQUIVALENTE A CICLOFOSFAMIDA 1.00000 g.

DOSAGE FORM:
POLVO ESTERIL PARA RECONSTRUIR A SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.

INDICATIONS:
Para el manejo de leucemias agudas como leucemias milogeno y leucemia monocitica aguda. Asì mismo, en leucemias cronicas como leucemia granulocitica cronica y en leucemia linfocitica cronica. Utilizado en linfoma de hodgking y no hodking estadio III y IV. En linfoma linfocitico difuso o nodular, linfoma de celulas mixtas, En linfoma histocìtico y en linfoma de burkitt. Tratamiento de carcinoma de pulmon, Adenocarcinoma de ovario, Neuroblastoma, càncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de cervis, de vejiga, de endometrio, carcinoma prostàtico, testicular y en tumor de wilms. Mieloma mùltiple, en micosis fungoide, en sarcoma de Ewing, osteosarcoma y en sarcoma de tejidos blandos, tambien se ha utilizado como agente inmunosupresor en artritis reumotoide y en otras enfermedades autoinmunes como polimiositis, Esclerosis mùltiple, granulomatosis de Wegener y en Lupus eritematoso sistèmico. Timoma, Linfosarcoma Linfoblàstico.

CONTRAINDICATION:
Embarazo, pacientes debiles, cistitis hemorragica. administrese con precaucion en pacientes con leucopenia, trombocitopenia, pacientes con depresion de la medula osea, afeccion hepatica o renal y diabetes mellitus.

COMMERCIAL PRESENTATION:
Caja con un vial de vidrio tipo I por 1 g.

PRIMARY PACKAGING:
Vial de vidrio incoloro tipo I.

SECUNDARY PACKAGING:
Caja plegadiza

SHIPPING CARTON:
N/A

PACK FACTOR:
1 vial por caja

SHELF LIFE:
36 meses

STORAGE CONDITIONS:
Conservar a temperatura no mayor a 25°C en su envase y empaque original. La solución reconstituida se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación a temperatura inferior a 25°C y 6 días refrigerado a temperatura de 2°C - 8°C.

SPECIAL HANDLING CONDITIONS:
La manipulación y preparación de citostáticos deberá siempre realizarse de acuerdo con las debidas precauciones de seguridad usadas en el manejo de agentes citostáticos

DRUGS CLASSIFICATION:

RISK CLASSIFICATION:
N/A

MOLECULE INNOVATOR

SELL CONDITION
Con formula facultativa.

ATC (Drugs) - GMDN (Device)

REMARKS:

THIS DOCUMENT CONTAINS PROPIETARY INFORMATION - IT MUST NOT BE REPRODUCED OR DISCLOSED TO OTHERS WITHOUT PRIOR WRITTEN APPROVAL.
THE USER IS RESPONSIBLE FOR ENSURING THAT THE APROPIATE VERSION OF THE DOCUMENT IS OBTAINED FOR THE INTENDED USE.

Laboratorios Alcon de Colombia S.A.
Calle 93 B No. 16 – 31, Bogotá - Colombia
T: (57) + 1 654 46 66

CYCLOGYL® 1%

Solución Oftálmica Estéril
Midriático Ciclopéjico
(*Ciclopentolato Clorhidrato*)

COMPOSICIÓN: Cada mL contiene Ciclopentolato Clorhidrato 10 mg; excipientes y conservante c.s.

INDICACIONES: Midriático.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: No debe usarse en presencia de glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia prostática, íleo paralítico o estenosis pilórica y con extrema precaución en miastenia gravis.

DOSIS Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN: Instilar una gota en el (los) ojo(s) afectado(s), seguida por una segunda gota en cinco minutos o como el médico lo indique.

CONSERVACIÓN: Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C.

Mantener fuera del alcance de los niños.
Venta Bajo Fórmula Facultativa.
No usar si la banda de seguridad en la tapa está dañada o ausente.
Para prevenir la contaminación, evitar que la punta del gotero toque alguna superficie.
Mantener el envase herméticamente cerrado después del uso. Descartar 28 días después de abierto.

PRESENTACIÓN: Envase cuentagotas DROP – TAINER con 15 mL. (Reg. San. No. INVIMA 2016M-0004735-R1)

Fecha de generación del formato : **12/08/2022**



Ficha técnica

Información válida a la fecha de expedición y puede cambiar acorde a las aprobaciones regulatorias que la agencia local expida

Unidad de Negocio	Pharma
Código SAP	707819
Código de Barra - EAN	7702635195672
Peso	204
Unidades Embalaje (cuantas cajas pequeñas vienen en caja grande)	42 unidades
Material Embalaje	CARTÓN
Nombre Comercial	Sandimmun Neoral Microemulsion
Principio	Ciclosporina

Grupo Terapéutico - Clase Terapéutica

AGENTES ANTINEOPLASICOS E INMINOMODULADORES AGENTES INMUNOSUPRESORES AGENTES INMUNOSUPRESORES INHIBID

Concentración	100
Unidad de Medida	mg/mL
Forma Farmacéutica	Solución oral

Presentación Comercial

Caja Frasco de vidrio ámbar Hidrolítico tipo III 50 ml con tapón de goma bromobutilo y tapón de aluminio tipo Tear-off desprendi

Configuración de presentación comercial	Frasco de vidrio con tapón de caucho, conteniendo 50 mL de ...
Código CUM	22899-02
Expediente	22899
Registro Sanitario	INVIMA 2022M-007777-R3
Fecha de Vencimiento	15/07/2027
Titular del Registro	Novartis Pharma AG
Vía de Administración	Oral
ATC	L04AD01
Vida Útil	24 meses
BPM	NOVARTIS PHARMA STEIN A.G / DELPHARM HUNINGUE S.A.S.

Condiciones de Almacenamiento

Almacenar a temperaturas entre 15°C y 30°C, preferiblemente no almacenar por debajo de 20°C por periodos prolongados.

Refrigerado S/N	No

Temperatura	+15°C a +30°C
Material de Empaque	Caja plegadiza
Envase	Frasco
Material Envase	Vidrio

Indicaciones

Trasplantes: trasplante de órgano sólido: prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinado, pulmón o páncreas. Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores. Trasplante de médula ósea: prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea. Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Otras indicaciones distintas del trasplante: uveítis endógena: tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables. Tratamiento de la Uveítis de Behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina. Síndrome Nefrótico: síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa. Sandimmun Neoral puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos. Artritis reumatoide: tratamiento de la artritis reumatoide activa grave. Psoriasis: tratamiento de la psoriasis

Bioequivalencia S/N	No
Biológico - Biotecnológico	No
Dimensiones del Producto	15.1 x 9 x 5
Largo cm (Frente del producto)	15.1
Alto cm	9
Ancho cm (profundo)	5
Higroscópico Absorbe Humedad Ambiente	No
Fotosensible Degrada Luz	No
Termolábiles estar refrigerados / sensible a la temperatura	Sí
IUM	NA
Regulado	SI
POS No POS	PBS
Alto Costo SN	NO


Neoral®
Sandimmun
Ciclosporin / Ciclosporina
100 mg/ml
B BRAUN
Neoral
100 mg/ml

ANGIOVAN® 50 MG TABLETAS	
Código Producto:	010407 CAJA X 10 TAB
	0014645 CAJA X 30 TAB
	010544 MMED CAJA X 10 TAB
	0014379 INST CAJA X 300 TAB

Datos Farmacéuticos	
Registro Sanitario	**Titular Registro Sanitario**
INVIMA 2022M-0013914-R1	LABORATORIOS MK S.A.S. Carrera 6 Nro. 23 – 30 Cali - Valle
Compuesto Activo	**Fabricante**
CILOSTAZOL	TECNOQUIMICAS S.A. PLANTA JAMUNDI Kilómetro 23 vía Cali-Jamundí, Valle del Cauca
Forma Farmacéutica	**Modalidad del Registro Sanitario**
TABLETAS	FABRICAR Y VENDER

Especificaciones de Calidad según TAB-750	
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**
DESCRIPCION	TABLETAS CIRCULARES PLANAS, DE COLOR BLANCO CON LOGO TQ EN UNA CARA
DUREZA	4.0 kp - 8.0 kp
FRIABILIDAD	MAXIMO 1.0%
PESO PROMEDIO	143.0mg/TAB - 158.0mg/TAB
DESINTEGRACION Agua 37°C	MAXIMO 15 MINUTOS
ENSAYO Cilostazol (USP VIGENTE)	45.0mg/TAB - 55.0mg/TAB
ENSAYO Cilostazol (USP VIGENTE)	90.0% - 110.0%
DISOLUCION Ap. 2; 75 rpm; 60 min; 900 mL; Laurilsulfato 0.3% en agua (USP VIGENTE)	MINIMO 80% (Q) EN 60 MINUTOS
Control microbiológico total:	
BACTERIAS (CONTEO AEROBICO TOTAL)	MENOR A 2000 UFC/g
RECUENTO TOTAL COMBINADO DE HONGOS FILAMENTOSOS Y LEVADURAS	MENOR A 200 UFC/g
MICROORGANISMOS ESPECIFICOS (Ausencia Escherichia coli)	AUSENTES

Información General	
Material de Envase y Empaque	**Presentación Comercial**
Empaque Primario: BLISTER PVC / PVDC - Al	CAJA X 10 TAB CAJA X 30 TAB CAJA MMED X 10 TAB CAJA INST X 300 TAB
Empaque Secundario: CAJA PLEGADIZA	
Instrucciones de Uso	**Vía de administración**
SEGÚN PRESCRIPCIÓN MÉDICA.	ORAL

Datos Clínicos	
Indicaciones	**Contraindicaciones**
COADYUVANTE EN EL ALIVIO SINTOMÁTICO DE LA CLAUDICACIÓN INTERMITENTE EN LOS CASOS EN QUE LOS CAMBIOS EN ESTILO DE VIDA Y OTRAS INTERVENCIONES NO HAN PRODUCIDO RESULTADOS ADECUADOS	HIPERSENSIBILIDAD A ALGUNO DE LOS COMPONENTES. MUJERES EMBARAZADAS O CON POSIBILIDADES DE EMBARAZARSE Y EN PERÍODO DE LACTANCIA. NIÑOS Y MENORES DE 18 AÑOS. INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA DE CUALQUIER TIPO SEVERIDAD, HISTORIAS DE ARRITMIAS VENTRICULARES, PROLONGACIÓN DEL QT, SEVERO DAÑO RENAL, MODERADO A SEVERO DAÑO HEPÁTICO E INGESTA CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS INHIBIDORES DEL CITOCROMO P450 (ISOENZIMAS CYP3A4 Y CYP2C19) Y CON JUGO DE TORONJA. PACIENTES CON CUADROS HEMORRÁGICOS, TALES COMA HEMOFILIA, AUMENTO DE LA FRAGILIDAD CAPILAR, HEMORRAGIA DIGESTIVA, HEMORRAGIA DEL TRACTO URINARIO, HEMOPTISIS, Y HEMORRAGIA VÍTREA, Y OTROS SANGRADOS MAYORES. LOS PAIENTES CON ANGINA INESTABLE O QUE HAN TENIDO INFARTO DE MIOCARDIO O INTERVENCION CORONARIA EN LOS ULTIMOS SEIS MESES, O AQUELLOS CON ANTECEDENTES DE TAQUIARRITMIA SEVERA
Condiciones de Almacenamiento	**Precauciones y Advertencias**
ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 °C. MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.	LA DECISION DE INICIAR EL TRATAMIENTO DEBERAN ADOPTARLA MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE LA ARTERIOPATIA PERIFÉRICA, EVALUANDO EL BENEFICIO A LOS TRES MESES Y SUSPENDIENO EL TRATAMIENTO SI NO SE OBSERVA UN BENEFICIO CLINICAMENTE RELEVANTE. EN LOS PACIENTES QUE UTILIZAN MEDICAMENTOS INHIBIDORES POTENTES DEL CYP3A4 Y CYP219 ES ACONSEJABLE REDUCIR LA DOSIS DE CILOSTAZOL A 50 MG DOS VECES AL DIA. SI SE UTILIZA EL MEDICAMENTO EN PACIENTES CON RIESGO DE BASE DE ANGINA DE PECHO, SE DEBE REALIZAR UNA VIGILANCIA ESTRECHA DURANTE EL TRATAMIENTO.

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO	
1.1. DATOS BASICOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Nombre del producto:	COMPLEGEL NF ® AMPOLLAS
Titular:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. **IMPORTADOR:** LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante:	ROEMMERS S.A.I.C.F. - ÁLVARO BARROS 1113 LUIS GUILLÓN **ACONDICIONADORES:** LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S OPEN MARKET LTDA
Venta:	CON FÓRMULA MÉDICA
Forma farmacéutica :	SOLUCIÓN INYECTABLE
Vía de administración:	INTRAVENOSA / INTRAMUSCULAR
Principio Activo:	CADA AMPOLLA DE 2 mL CONTIENE:CITICOLINA SODICA 522,5 mg EQUIVALENTE A CITICOLINA BASE 500 mg.
Vida útil:	3 AÑOS
Registro Sanitario:	INVIMA 2017M-000038-R4
Vigencia:	EN RENOVACIÓN

2. PRESENTACIONES	
Comercial:	Caja x 1, 3, 5, 6, 9, 10, 15, 50 y 500 Ampollas
Muestra Médica:	Caja x 1 Ampolla

3. EMPAQUE PRIMARIO
Ampolla de vidrio color ámbar tipo I.

4. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Almacenar a temperatura Inferior a 30°C en su envase y empaque original.

5. INDICACIONES
Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad.

Fecha	Versión	Naturaleza del cambio	Observación
23/06/2022	1	Creación ficha tecnica de COMPLEGEL NF ® AMPOLLAS.	N.A.
22/08/2023	2	Se actualiza formato eliminando encabezado y control de firmas. La información del producto se mantiene vigente.	N.A.

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Clobazam 20 mg Tableta.
NOMBRE DE MARCA	Obax® 20 mg Tableta.
COMPOSICIÓN	Cada tableta contiene Clobazam 20 mg Contiene lactosa, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Humax Pharmaceutical S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2023M-0013386-R1
EXPENDIENTE N°	20044093
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	N05BA09
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Conservar en su envase y empaque original a una temperatura no mayor a 30 °C
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Dos años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Caja plegadiza por 20 tabletas: 12,00 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja por 20 tabletas en blíster** de PVC/PVDC azul por 2 blíster de 10 tabletas.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Tableta circular, biconvexa, con ranura en una cara, de color blanco.	Interna

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Identificación	**A. IR** – El espectro IR de la preparación muestra debe ser concordante con el espectro IR del estándar de Clobazam. **B. HPLC** – El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la preparación muestra corresponde al tiempo de retención de Clobazam en el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración.	BP Vigente
Valoración	No menos de 95,0% y no más de 105,0% de la cantidad declarada de Clobazam.	
Disolución	**S1:** Ningún valor individual es menor a 80% (Q + 5%) disuelto de la cantidad declarada de Clobazam en 45 minutos. **S2:** El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es mayor o igual a 75% (Q) y ningún valor individual es menor a 60% (Q -15%) disuelto de la cantidad declarada de Clobazam en 45 minutos.	
Uniformidad de unidades de dosificación	**Para 10 tabletas:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual a 15,0%. **Para 30 tabletas:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0% y ningún valor es menor que [1-(0,01)*(L2)]*M y ningún valor es mayor a [1+(0,01)*(L2)]* M.	
ustancias Relacionadas	7-cloro-1,5-dihidro-5-fenil-1,5-benzodiacepina-2,4(3H)-diona: Máximo 0,5%. Impurezas individuales: Máximo 0,2%. Total de impurezas: Máximo 1,0%.	
Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 1.000 ufc/g	
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras	≤ 100 ufc/g	
Escherichia coli	Ausencia/g	

NOTA: Las pruebas microbiológicas aplican como seguimiento al producto evaluando 3 lotes por año y en estudio de estabilidad según protocolo.

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	17-05-2018	Documento nuevo	Beatriz Quiceno, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	13-12-2019	1. Cambio del logo organizacional alineado al corporativo. 2. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica el campo de Referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de "Según procedimiento interno POE-CC-010" a "USP Vigente". Soportado en el control de cambios "CC-2019-025". 3. Se adiciona NOTA de cuando aplica el análisis microbiológico según procedimiento interno POE-CC-010.	Edgar Colorado, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	P / Ruth Bibiana Quirós, Analista de Desarrollo Farmacéutico
3	08-08-2023	Se modifica el registro sanitario por renovación, pasando INVIMA 2012M-0013386 a INVIMA 2023M-0013386-R1	Susana Cardona, Analista de Procesos MoB	Yuliana Figueroa, Coordinador de Control de Calidad	Herney Posada, Jefe de Control de Calidad

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
S.CardonaC		**Y.Figueroa**		**H.Posada**	
Nombre:	Susana Cardona	**Nombre:**	Yuliana Figueroa	**Nombre:**	Herney Posada
Cargo:	Analista de Procesos MoB	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad	**Cargo:**	Jefe de Control de Calidad
Fecha:	08-08-2023	**Fecha:**	08-08-2023	**Fecha:**	08-08-2023

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO	
1.1. DATOS BASICOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Nombre del producto:	COQUAN® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS
Titular:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. **ACONDICIONADOR:** LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. OPEN MARKET LTDA
Venta:	CON FÓRMULA MÉDICA
Forma farmacéutica :	TABLETAS RECUBIERTAS
Vía de administración:	ORAL
Principio Activo:	Cada TABLETA RECUBIERTA contiene CLONAZEPAM 0,5 mg
Vida útil:	3 AÑOS
Registro Sanitario:	Colombia: INVIMA 2013M-0002375-R1 Ecuador: H5090513
Vigencia:	Colombia: EN RENOVACIÓN Ecuador: 22 DE MAYO DE 2028

2. PRESENTACIONES	
Comerciales:	**Colombia:** Caja x 10, 20, 30, 50, 60 Tabletas Caja x 300 Tabletas x 10 blister. Caja x 300 Tablletas x 30 blíster **Ecuador:** Caja x 20, 30, 50 Y 60, Tabletas
Genérico:	**Colombia:** Caja x 30 tabletas Caja x 300 Tabletas x 10 blister. Caja x 300 Tablletas x 30 blíster
Uso Institucional	**Colombia:** Caja x 100 y 250 Tabletas **Ecuador:** Caja x 100 Y 250 Tabletas

3. EMPAQUE PRIMARIO
Blíster PVC Transparente / Aluminio.

4. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Almacenar Temperatura Inferior a 30°C en su envase y empaque original.

5. INDICACIONES
ANTICONVULSIVO.

Fecha	Versión	Naturaleza del cambio	Observación
14/09/2021	1	Creación ficha técnica del producto COQUAN® 0,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS	N.A
30/06/2023	2	Inclusión de Registro sanitario, vigencia y presentación del país Ecuador.	N.A

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO	
1.1. DATOS BASICOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Nombre del producto:	COQUAN® 2 mg TABLETA RECUBIERTA
Titular:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S.
Fabricante:	LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. **ACONDICIONADOR:** OPEN MARKET LTDA.
Venta:	CON FÓRMULA MÉDICA
Forma farmacéutica:	TABLETA RECUBIERTA
Vía de administración:	ORAL
Principio Activo:	Cada TABLETA RECUBIERTA contiene CLONAZEPAM 2 mg
Vida útil:	3 AÑOS
Registro Sanitario:	Colombia: INVIMA 2013 M-0002259-R1 Ecuador: H3340213
Vigencia:	Colombia:EN RENOVACIÓN Ecuador: 07 DE MARZO DE 2028

2. PRESENTACIONES	
Comerciales:	**Colombia:** Caja x 10, 20, 30, 50 y 60 Tabletas Caja x 300 Tabletas en Blíster x 10 Tabletas Caja x 300 Tabletas en Blíster x 30 Tabletas **Ecuador:** Cajas de cartón x 20, 30, 50 y 60 Tabletas Recubiertas en BlÍsters de 10 Tabletas Cada uno +Inserto
Hospitalarias:	**Colombia:** 100 y 250 Tabletas **Ecuador**:100 y 250 tabletas recubiertas en blísters de 10 tabletas cada uno + Inserto
Genérica:	**Colombia:** Caja x 30 tabletas Caja x 300 Tabletas en blíster x 10 Tabletas Caja x 300 Tabletas en blíster x 30 Tabletas

3. EMPAQUE PRIMARIO
Colombia: Blíster PVC / Aluminio. **Ecuador**: Blíster PVC Transparente / Aluminio.

4. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Almacenar Temperatura Inferior a 30°C en su envase y empaque original.

5. INDICACIONES
ANTICONVULSIVO.

Fecha	Versión	Naturaleza del cambio	Observación
12/08/2021	1	Se crea ficha técnica del producto COQUAN® 2 mg TABLETA RECUBIERTA	N.A
29/06/2023	2	Inclusión de Registro sanitario, vigencia,presentación y empaque primario del país Ecuador.	N.A

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		CÓDIGO: ID-F056
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO TERMINADO **CLONAZEPAM 2,5 mg/mL SOLUCIÓN ORAL (GOTAS)**		
FECHA DE CREACIÓN: 01/08/2017	**FECHA DE MODIFICACIÓN: 23/11/2022**	**VERSIÓN: 03**

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	ID-FTPT131	03
FORMA FARMACÉUTICA:	Solución Oral (Gotas)	
CONCENTRACIÓN:	2,5 mg / mL	
EXPEDIENTE:	20108206	
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2023M-0018191-R1	
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	27/04/2023	
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	24/05/2028	
MEDICAMENTO ESENCIAL:	SI	
MEDICAMENTO DE CONTROL:	SI	
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	24 MESES	
CÓDIGO ATC:	N03AE01	
TIPO DE VENTA:	Con fórmula facultativa	
CÓDIGO PRODUCTO:	0284	
FABRICANTE:	Laboratorios LAPROFF S.A.S.	
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	Laboratorios LAPROFF S.A.S.	

PRESENTACIONES APROBADAS:	**PRESENTACIÓN**	**CÓDIGO CUM**	**GTIN/EAN**
	Presentación institucional Caja plegadiza con un frasco de vidrio tipo III ámbar por 20 mL, con tapón dosificador blanco de polietileno de baja densidad (PEBD) y tapa blanca de polipropileno (PP). IUM 1C1042931001100	020108206-01	7703038736394

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Clonazepam
COMPOSICIÓN:	Cada mL de solución oral contiene CLONAZEPAM 2,5 mg
GRUPO ETARIO:	Desde neonatos (precaución)
INDICACIONES:	Anticonvulsivante y como alternativo o coadyuvante en el manejo de ataque de pánico y fobia social, como apoyo a las terapias de comportamiento.
POSOLOGÍA:	Según criterio médico
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 25-05-2023

FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	Según criterio médico
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, embarazo y lactancia. Pacientes con hepatopatías e historia de alergia a las benzodiacepinas. La suspensión brusca puede producir convulsiones.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Adminístrese con precaución en pacientes que requieran ánimo vigilante, miastenia grave, glaucoma, insuficiencia respiratoria y/o renal. No ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento. Su uso induce conductas suicidas. Contiene Propilenglicol que puede presentar efectos adversos sobre el sistema nervioso central especialmente en neonatos y niños menores de 4 años.
REACCIONES ADVERSAS:	La mayor parte de las reacciones adversas asociadas a los tratamientos con Clonazepam son debidas a sus efectos sobre el sistema nervioso central, incluyendo jaquecas, somnolencia, ataxia, mareos, confusión, depresión, disartria, síncope, fatiga, temblores y vértigo. Con el tiempo, estos síntomas van atenuándose. Paradójicamente, puede producirse una estimulación del sistema nervioso central incluyendo hostilidad, pesadillas, excitación, manías, temblores, euforia, alteraciones del sueño, espasticidad muscular, ataques de rabia e hiperreflexia. Estas reacciones son más frecuentes en los enfermos psiquiátricos y en los niños hiperactivos. En estos casos, es recomendable discontinuar el tratamiento con Clonazepam. Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia incluyen bradicardia, hipotensión, rash, urticaria, visión borrosa, diplopía, sofocos, constipación, náuseas y vómitos, disminución de la libido, disfunción hepática y dolor abdominal. Incluso en tratamientos cortos, el Clonazepam puede inducir una dependencia fisiológica con el consiguiente síndrome de abstinencia si se retira el fármaco bruscamente. Este síndrome se caracteriza por calambres abdominales, confusión, depresión, alteraciones de la percepción, sudoración, náuseas y vómitos, fotofobia, hiperacusia, taquicardia y temblores. También pueden tener lugar alucinaciones, delirio y comportamiento paranoico. Como en el caso de todas las benzodiazepinas, la retirada del Clonazepam debe hacerse gradualmente, disminuyendo lentamente las dosis.
INTERACCIONES:	La interacción entre el clonazepam y la fenitoína es impredecible. Se han observado aumentos, reducciones y no alteraciones en los niveles plasmáticos de la fenitoína. En general, las benzodiacepinas no muestran una actividad significativa sobre las enzimas hepáticas, por lo que es posible que el clonazepam afecte al metabolismo de la fenitoína de una manera sutil, en particular cuando existe una saturación del mismo. En cualquier caso, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína si se administra concomitantemente el clonazepam. Por el contrario, el clonazepam no parece afectar significativamente el metabolismo de la Carbamazepina y del fenobarbital. Por su parte, la Carbamazepina, la fenitoína y en general los inductores del citocromo 450 tales como la fenitoína, la Carbamazepina y el fenobarbital incrementan el metabolismo del clonazepam ocasionando una reducción de un 30% de sus niveles en plasma. Aunque no se han realizado estudios clínicos adecuados, se deben tomar precauciones si se prescriben fármacos que pueden inhibir este sistema enzimático, produciendo una acumulación del fármaco. En particular, los antifúngicos imidazólicos pertenecen a esta familia de inhibidores del citocromo P450. La cimetidina, el disulfiram o la eritromicina pueden reducir el metabolismo hepático del clonazepam cuando se administran concomitantemente, debiéndose comprobar si estos pacientes muestran una respuesta exagerada a la benzodiacepina cuando se inicia el tratamiento con el segundo fármaco. En un caso, la administración de clozapina a un paciente estabilizado con clonazepam ocasionó somnolencia, ataxia, confusión y desorientación,

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 25-05-2023

	síntomas que todos ellos desaparecieron al discontinuar el clonazepam. De igual forma, la administración de clonazepam con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central como los barbitúricos, el butorfanol, la entacapona, el alcohol, los antihistamínicos de primera generación, la nalbufina, anestésicos generales, pentazocina, fenotiazinas, tramadol, sedantes e hipnóticos pueden potenciar los efectos farmacológicos del clonazepam. Por el contrario, el flumazenil es un antagonista de las benzodiazepinas que se utiliza para revertir los efectos de estas en casos de sobredosis. Los médicos deberán tener en cuenta que la duración del efecto de algunas benzodiazepinas es muy superior a la del flumazenil por lo que, en ocasiones, será necesario repetir las dosis de este. En estudios realizados en animales, se ha comprobado que la melatonina aumenta la unión de las benzodiazepinas a sus receptores, pudiendo incrementar sus efectos. Se han descrito casos de sujetos tratados con benzodiazepinas y melatonina en los que se obtuvieron respuestas amnésicas o letargia Los anticonceptivos orales pueden aumentar los efectos del clonazepam ya que estos fármacos inhiben el metabolismo oxidativo de las benzodiazepinas, aumentando, por tanto, sus niveles plasmáticos. Se aconseja prudencia cuando se administra melatonina concomitantemente con el clonazepam. Estudios en animales han puesto de manifiesto que la melatonina aumenta la capacidad de ligazón de las benzodiazepinas a sus receptores, lo que ocasiona interacciones significativas Se ha descrito en la literatura médica, la interacción del kava-kava (Piper methysticum) con las benzodiazepinas. En particular se ha descrito un caso de un paciente que experimentó confusión y letargia después de la ingestión de kava-kava y Alprazolam durante 3 días. Aunque no existen informes acerca del clonazepam, se recomienda no consumir esta hierba durante el tratamiento Es también posible la interacción de la valeriana con los fármacos que poseen acciones ansiolíticas, sedantes o hipnóticas, no recomendándose su consumo concomitante
MECANISMO DE ACCIÓN:	El Clonazepam pertenece al grupo de las benzodiacepinas, estas actúan a nivel de la región límbica, talámica e hipotalámica del cerebro produciendo sedación, hipnosis, relajación muscular, actividad anticonvulsivante y coma. Los efectos farmacológicos se deben al efecto del GABA, un neurotransmisor inhibitorio. Al interactuar alostéricamente los receptores benzodiazepínicos con los receptores GABA-érgicos, se potencia el efecto del GABA con la correspondiente inhibición del sistema reticular ascendente. Las benzodiazepinas bloquean además los efectos corticales y límbicos que tienen lugar al estimular las vías reticulares
FARMACOCINÉTICA:	▪ Absorción: Después de una dosis oral, el clonazepam se absorbe rápidamente, distribuyéndose ampliamente por todos los tejidos. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan al cabo de 1-4 h. La biodisponibilidad absoluta por vía oral es del 90%. El tiempo de absorción medio es alrededor de 25 min. Clonazepam comprimidos es bioequivalente con Clonazepam gotas orales en solución. ▪ Distribución: El Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales. El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0,5-1 hora. El volumen de distribución es

COPIA DOCUMENTO EDITADO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 25-05-2021

	de 3 l/kg. Su grado de fijación a proteínas del plasma es del 85% aproximadamente. • Metabolismo: El clonazepam se metaboliza extensamente en el hígado, mediante un proceso de reducción del grupo nitro, obteniéndose varios metabolitos inactivos que son eliminados en la orina. El Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N - acetilación a 7-acetamino-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. El citocromo hepático C-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del Clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos. En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces. El clonazepam no alterado que se excreta por la orina es generalmente menor al 2% de la dosis administrada. Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato). • Eliminación: La semi-vida de eliminación de este fármaco es de unas 22-33 horas en los niños y entre 19 y 50 horas en los adultos
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	Según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO:	El clonazepam se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. Como ocurre con otras benzodiazepinas, el Clonazepam puede ocasionar malformaciones fetales si se administra durante el primer trimestre. Las mujeres con posibilidades de quedar embarazadas, deberán consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con Clonazepam. Si se quedara embarazada durante el tratamiento, se le deberá advertir del posible riesgo para el feto. No se aconseja la lactancia durante un tratamiento con Clonazepam
GRUPO TERAPÉUTICO:	Antiepilépticos
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Antiepilépticos
SISTEMA ORGÁNICO:	Sistema nervioso
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar en su envase y empaque original a temperaturas menores de 30°C
FOTOSENSIBLE:	NO
TERMOLÁBIL:	NO
HIGROSCÓPICO:	NO
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN (POST-APERTURA):	Preparación N/A. Post apertura debe consumirse según posología; el producto restante debe desecharse.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS

ASPECTO:	Líquido translucido e incoloro, de olor a Melocotón y libre de partículas.
OLOR:	Melocotón
DENSIDAD:	1,038 g/ml +/- 0,010 g/ml (Entre 1,028 g/mL y 1,048 g/mL)
VOLUMEN DE ENTREGA:	1. El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 10 envases no es menor del 100% (20 mL) y el volumen de ningún envase es menor de 95% (19 mL), del volumen declarado en la etiqueta. 1. El volumen promedio del líquido obtenido a partir de los 30 envases no es menor del 100% (20 ml) y no más de uno de los 30 envase es menor de 95% (19 mL), pero mayor del 90% (14 mL) del volumen declarado en la etiqueta.
IDENTIFICACIÓN:	Tiempo de retención en HPLC: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la muestra corresponde con el pico principal del cromatograma del estándar.

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 25-05-2023

VALORACIÓN:	Entre 90,0 y 110,0% de la cantidad declarada de Clonazepam	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO	RECUENTO DE MESOAEROBIOS	≤ 200 UFC/ mL
	RECUENTO COMBINADO DE HONGOS Y LEVADURAS	≤ 20 UFC/ mL
	Escherichia coli	Ausente/mL
	Salmonella spp	Ausente/10 mL
	Staphylococcus aureus	Ausente/mL
	Pseudomona aeruginosa	Ausente/mL
BIODISPONIBILIDAD Y /O BIOEQUIVALENCIA:	N/A	

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE ENVASE

ENVASE PRIMARIO:	Frasco Vidrio Ámbar x 20 mL Tapón dosificador para frasco de vidrio x 20 mL Tapa blanca para frasco de vidrio x 20 mL
MATERIAL:	Frasco: Vidrio Tipo III Tapón dosificador: Polietileno de Baja Densidad (PEBD) Tapa: Polipropileno (PP)
COLOR:	Frasco: Ámbar Tapón dosificador: Blanco Tapa: Blanca
CAPACIDAD DE REBOSE:	25,3 mL +/- 1,5 mL (23,8 mL – 26,8 mL) con agua purificada
ALTO:	7,6 cm +/- 0,1 cm
DIÁMETRO DEL CUERPO:	2,9 cm +/- 0,1 cm

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO

TIPO DE EMPAQUE:	Caja plegadiza para frasco de vidrio x 20 mL
MATERIAL:	Cartón ultra de color blanco 312 g (equivalente a 0,36 mm de calibre), Propalcote S.B.S. 300 g, CMPC Graphics GC1 240 g (Maule), Earth Pack PVP.
COLOR:	Corresponde con el arte vigente
ALTO:	8,0 cm +/- 0,1 cm (7,9 cm – 8,1 cm)
ANCHO:	3,0 cm +/- 0,1 cm (2,9 cm – 3,1 cm)
PROFUNDIDAD:	3,0 cm +/- 0,1 cm (2,9 cm – 3,1 cm)
PESO BRUTO:	64,7 g
PESO NETO:	21,8 g
TARA:	42,9 g

CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE

CANTIDAD EMBALAJE:	182 unidades
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	6 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	12,3 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	42,5 cm de largo x 22,9 cm de ancho x 19,3 cm de alto

BIBLIOGRAFÍA

https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c081.htm
http://www.sen.es/pdf/2013/FichaTecnicaRivotril.pdf

OBSERVACIONES

N/A

COPIA DOCUMENTO INTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 25-05-2023

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
00	Ficha técnica de producto nueva.	Leidy Posada 04/03/2019
01	En presentaciones aprobadas se cambia presentación comercial por presentación institucional	Leidy Posada 15/07/2019
02	Se modifican las características de material de empaque primario: se incluye el tapón dosificador y la tapa, se elimina el peso del frasco y se modifican las dimensiones de alto y diámetro teniendo en cuenta todo el sistema de envase. Se actualizan los pesos de las características de material de empaque secundario y se actualizan las características de embalaje.	Diego Ospina B. 05/09/2020
03	Se actualiza a la Versión 03 del Formato ID-F056. Se modifica número, fecha de expedición y fecha de vencimiento del Registro Sanitario y se ajusta Composición, según Resolución Nro. 2023017124 del 27 de abril de 2023, por la cual se concede la Renovación del Registro Sanitario. Se actualiza la Razón Social del Titular de Registro Sanitario y el Fabricante, de Laboratorios Laproff S.A. a Laboratorios Laproff S.A.S. Se incluye IUM en Presentaciones Aprobadas. Se ajusta redacción en especificaciones de Aspecto, Identificación y Límite Microbiológico y se elimina Prueba de Gotero, según Método Analítico de Producto Terminado ID-MAPT138 V01. Se incluye el material Earth Pack PVP para la caja plegadiza.	Leidy Posada 17/05/2023 Diego Ospina 17/05/2023

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Leidy P.V. 17-05-23 Diego OB 17/05/23	Lina R M 18-05-2023	18/05/23
Leidy Posada Jefe de Asuntos Regulatorios Diego Ospina Bedoya Coordinador de Desarrollo de Materia Prima y Material de Envase / Empaque	Lina Marcela Ruiz Jefe de Gestión de Calidad	Carlos Mario García Director Técnico – Jefe de Investigación y Desarrollo

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.S
FECHA 25-05-2023

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida!	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01058
	CLONIDINA	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2024-06-28

Nombre Genérico:	Clonidina	**Condiciones de Almacenamiento:**			
Nombre Comercial:	Clonidina Ecar	Almacenar a temperatura menor a 30 °C, en el envase y empaque originales			
Clase Terapéutica:	Antihipertensivo				
Forma farmacéutica:	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tableta	Cada tableta contiene: Clonidina Clorhidrato..... 0.150 mg	Oral	2 años	INVIMA 2009M-0009253	C02AC01

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas	019995299-02	N.R.	PT01398A	Presentación x 20 tab con petroquelado para cortar a blíster x 10 tab	7702184110584	Caja x 20 tabletas	7702184013984	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 588 Cajas	17702184013981
Tabletas	019995299-10	N.R.	PT01399A	Presentación x 20 tab con petroquelado para cortar a blíster x 10 tab	7702184110584	Caja x 60 tabletas	7702184013991	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 448 Cajas	17702184013998

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas	019995299-07	N.R.	PT01400A	Presentación x 20 tab con petroquelado para cortar a blíster x 10 tab	7702184110584	Caja x 500 tabletas	7702184014004	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 63 Cajas	17702184014001

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01058
	CLONIDINA	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2024-06-28

Producto	Empaque					Subempaque					Embalaje				
	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (g)	Peso Bruto (g)	Dimensiones (mm)			Peso Neto (kg)	Peso Bruto (kg)
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Caja x 20 tabletas	59	68	16	1.6	7.24	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	244	331	493	0.94	4.76
Caja x 60 tabletas	59	68	21	4.8	13.80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	244	331	493	2.15	6.68
Caja x 500 tabletas	58	106	67	40	88.17	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	201	325	487	2.52	6.05

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes. Cualquier copia de este documentos sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01058
	CLONIDINA	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2024-06-28

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP – 01058 C	Se ingresa nueva presentación institucional caja x 500 tabletas con cambio en formato de blíster más pequeño con pretroquelado.	2018-02-09
LEFP – 01058 D	Se corrige código de PT para la Clonidina x 500 tabletas.	2018-03-05
LEFP – 01058 E	Se elimina presentación de caja x 250 tabletas, ya que fue sustituida por la caja x 500 tab y se agotó inventario. Se ingresa información de caja x 20 tab en el formato de nuevo tamaño de blíster, por el cambio drástico de tamaño en la caja, se crea un nuevo código de PT, se conserva ambas presentaciones caja x 20 tab, porque aún hay inventario en producto terminado de ambas presentaciones. Se ingresa información de la caja x 60 tabletas que reemplaza la caja x 50 tabletas, se conserva ambas presentaciones caja x 50 y 60 tab, porque aún hay inventario en producto terminado de ambas presentaciones.	2018-04-27
LEFP-01058 F	Se actualiza el código del documento, pasa de LEFP a DPFP. Se actualiza por vigencia de 5 años, documento sin cambios.	2024-03-27
DPFP-01058 Versión 01	Se modifican las presentaciones de caja x 20 y 60 tabletas ya que cambió el tamaño de las cajas. Se agrega presentaciones de caja x 500 tabletas. Se elimina presentación de caja x 50 tabletas. Se agrega la casilla de código CUM. Se actualiza Foto.	2024-06-25

XIOMARA RUBIANO CARMONA	SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: XIOMARA RUBIANO CARMONA	Revisado: SANDRA MARCELA SEPULVEDA BARRIENTOS	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: ANALISTA DOCUMENTAL INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2024-06-25	Fecha: 2024-06-25	Fecha: 2024-06-26

PLATEMAX 75 ®

CLOPIDOGREL 75 mg

TABLETAS CUBIERTAS

MSN
Research for Better Medicines



MARCA:
PLATEMAX 75

DENOMINACION COMUN INTERNACIONAL:
Clopidogrel 75mg

FORMA FARMACÉUTICA:
Tabletas Cubiertas

GRUPO TERAPÉUTICO:
Antiagregante plaquetario

CÓDIGO ATC:
B01AC04

CUM:
20056052-13

Composición: Cada tableta cubierta contiene 97.88 mg de Clopidogrel Bisulfato equivalente a 75 mg de Clopidogrel base

Presentación: Singomod está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

Indicaciones: Clopidogrel esta indicado en la prevencion de eventos aterotromboticos en: Pacientes que han sufrido infarto de miocardio (desde los pocos dias hasta un maximo de 35 dias), infarto cerebral (desde los 7 dias hasta un maximo de 6 meses) o arteriopatia periferica establecida. Pacientes que presentan sindrome coronario agudo sin elevacion del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), en combinacion con acido acetilsalicilico (AAS).

Posologia: Adultos y ancianos. Clopidogrel debe administrarse en una toma unica diaria de 75 mg con o sin alimentos.
En pacientes con sindrome coronario agudo sin elevacion del segmento-ST (angina inestable o infarto de miocardio sin onda-Q), el tratamiento con clopidogrel debe iniciarse con una dosis unica de carga de 300 mg y posteriormente debe continuarse con una dosis de 75 mg una vez al dia (en combinacion con 75 a 325 mg de AAS al dia). Debido a que dosis superiores de AAS se asociaron a un mayor riesgo de sangrado, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La duracion optima del tratamiento no ha sido establecida formalmente. Los datos clinicos apoyan su utilizacion hasta 12 meses y se ha observado un beneficio maximo a los 3 meses. Ninos y adolescentes, no existe experiencia en ninos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto. Insuficiencia hepatica severa. Hemorragia patologica activa, como por ejemplo ulcera peptica o hemorragia intracraneal. Lactancia materna (ver Apdo. 4.6).

Advertencias: Debido al riesgo de sangrado y de reacciones adversas hematologicas, en caso de sintomas clinicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, debera considerarse la realizacion del hemograma y/u otras pruebas que se consideren apropiadas (ver Apdo. 4.8). Al igual que ocurre con sangrado por traumatismo, cirugia u otras patologias y en pacientes a los que se les administra conjuntamente clopidogrel con AAS, AINEs, heparina, inhibidores de la glucoproteina IIb/IIIa o trombolíticos. Los pacientes deberan ser estrechamente vigilados con el fin de detectar cualquier signo de sangrado, incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o tras cirugia cardiaca invasiva o cirugia. No se recomienda la administracion concomitante de clopidogrel con warfarina debido a que puede incrementar la intensidad de los sangrados (ver Apdo. 4.5). Si el paciente va a ser sometido a cirugia programada y no se desea un efecto antiplaquetario, la administracion de clopidogrel debe suspenderse 7 dias antes de la intervencion. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangria y debe administrarse con precaucion en pacientes que presentan lesiones con propension a sangrar (particularmente, gastrointestinales e intraoculares).
Debe advertirse a los pacientes de la posibilidad de sangrados mas prolongados cuando estan en tratamiento con clopidogrel (solo o en combinacion con AAS), y que deben informar a su medico de cualquier sangrado no habitual (lugar o duracion). Antes de someterse a cualquier intervencion quirurgica y antes de iniciar cualquier otro tratamiento, los pacientes deberan informar a su medico y a su odontologo de que estan tomando clopidogrel. Tras la administracion de clopidogrel, muy raramente se han comunicado casos de purpura trombotica trombocitopenica (PTT), en ocasiones tras un tratamiento corto. Esta se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolitica microangiopatica asociada con alteraciones neurologicas, disfuncion renal o fiebre.

PTT es una condicion potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaferesis. Debido a la falta de datos, en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevacion del segmento-ST, el tratamiento con clopidogrel no debe iniciarse durante los primeros dias tras el infarto de miocardio. Debido a la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado en infarto cerebral isquemico agudo (menos de 7 dias). La experiencia terapeutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto clopidogrel debe utilizarse con precaucion en estos pacientes. La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepatica moderada que pueden sufrir diatesis hemorragicas. En consecuencia, clopidogrel debe administrarse con precaucion a este grupo de pacientes. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactosa Lapp o malabsorcion de glucosa-galactosa no deberian tomar este medicamento.

Interacciones: Warfarina: no se recomienda la administracion concomitante de clopidogrel con warfarina debido a que puede incrementar la intensidad de los sangrados.
Inhibidores de la glucoproteina IIb/IIIa: clopidogrel debera administrarse con precaucion en pacientes con mayor riesgo de sangrado por traumatismo, cirugia u otras patologias y en pacientes a los que se les administra conjuntamente clopidogrel con inhibidores de la glucoproteina IIb/IIIa.
Acido acetilsalicilico (AAS): AAS no modifico la inhibicion mediada por clopidogrel de la agregacion plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencio el efecto del AAS en la agregacion plaquetaria inducida por colageno. Sin embargo, la administracion concomitante de 500 mg de AAS dos veces al dia durante 24 horas no aumento significativamente el alargamiento del tiempo de sangria inducido por la administracion de clopidogrel. Es posible que se produzca una interaccion farmacodinamica entre clopidogrel y acido acetilsalicilico, que conlleve un incremento del riesgo de sangrado. Por tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaucion (ver Apdo. 4.4). Sin embargo, clopidogrel y AAS han sido administrados conjuntamente durante un periodo de hasta 1 ano (ver Apdo. 5.1).
Heparina: en un estudio clinico realizado en individuos sanos, clopidogrel no requirio la modificacion de la dosis de heparina ni altero el efecto de esta sobre la coagulacion. La administracion conjunta de heparina no tuvo ningun efecto sobre la inhibicion de la agregacion plaquetaria inducida por clopidogrel.
Es posible que se produzca una interaccion farmacodinamica entre clopidogrel y heparina, que conlleve un incremento del riesgo de sangrado. Por tanto, el uso concomitante debe realizarse con precaucion.
Trombolíticos: la seguridad de la administracion concomitante de clopidogrel, rt-PA y heparina se estudio en pacientes que habian sufrido infarto de miocardio recientemente. La incidencia de hemorragias clinicamente significativas fue similar a la observada cuando se administraron conjuntamente rt-PA y heparina con AAS. No se ha establecido formalmente la seguridad de la administracion conjunta de clopidogrel y otros agentes trombolíticos y debera realizarse con precaucion.
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en un estudio clinico realizado en voluntarios sanos, la administracion concomitante de clopidogrel y naproxeno aumento la perdida oculta de sangre gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios sobre interacciones con otros AINEs, no esta claro, actualmente, si se produce un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal con todos los AINEs. Por consiguiente, la administracion de clopidogrel y AINEs debera realizarse con precaucion.
Otros tratamientos concomitantes: se han realizado diversos estudios clinicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interaccion farmacocinetica y farmacodinamica. No se observaron interacciones farmacodinamicas significativas al coadministrar clopidogrel con atenolol, nifedipina o ambos. Ademas, la actividad farmacodinamica de clopidogrel no se vio significativamente influenciada por la administracion conjunta de fenobarbital, cimetidina o estrogenos.
No se observó modificacion de la farmacocinetica de digoxina o teofilina por la coadministracion de clopidogrel. Los antiacidos no modificaron la absorcion de clopidogrel.
Datos obtenidos a partir de estudios realizados con microsomas hepaticos humanos mostraron que el metabolito carboxilico de clopidogrel podia inhibir la actividad del citocromo P450 2C9. Este hecho podria provocar potencialmente el incremento de los niveles plasmaticos de farmacos, tales como fenitoina y tolbutamida y los AINEs, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos obtenidos a partir del estudio CAPRIE indican que fenitoina y tolbutamida pueden administrarse conjuntamente con clopidogrel de forma segura.
Aparte de la informacion descrita anteriormente sobre interacciones farmacologicas especificas, no se han realizado estudios de interaccion entre clopidogrel y otros farmacos administrados comunmente a pacientes con enfermedades aterotromboticas. Sin embargo, los pacientes incluidos en estudios clinicos con clopidogrel recibieron una variedad de medicacion concomitante, incluyendo diureticos, bloqueantes, IECAs, antagonistas del calcio, farmacos hipolipemiantes, vasodilatadores coronarios, antidiabeticos (incluyendos insulina), antiepilepticos, terapia hormonal sustitutiva y antagonistas del GPIIb/IIIa, sin evidencias de interacciones clinicas adversas significativas.

Embarazo y Lactancia: Embarazo: Puesto que no se dispone de datos clinicos sobre embarazos expuestos, como medida preventiva es preferible no administrar clopidogrel durante el embarazo.
Los estudios en animales no muestran efectos daninos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.
Lactancia: Los estudios efectuados en ratas indican que clopidogrel y/o sus metabolitos son excretados en la leche. Se desconoce si este farmaco es excretado en leche humana.

Efectos Sobre Capacidad de Conducir: La influencia de clopidogrel sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.

Reacciones Adversas Experiencia de los ensayos clinicos: La seguridad de clopidogrel ha sido evaluada en mas de 17.500 pacientes, incluyendo mas de 9.000 tratados durante un ano o mas. Clopidogrel 75 mg/dia fue bien tolerado en comparacion con AAS 325 mg/dia en el estudio CAPRIE. En este estudio, la tolerancia global de clopidogrel fue similar a AAS, independientemente de la edad, sexo o raza. Los efectos adversos clinicamente relevantes observados en los estudios CAPRIE y CURE se exponen a continuacion: Trastornos hemorragicos: En el estudio CAPRIE, la incidencia global de hemorragia para pacientes tratados tanto con clopidogrel como AAS fue del 9,3%. La incidencia de los casos graves fue del 1,4% para clopidogrel y del 1,6% para AAS.
En pacientes que recibieron clopidogrel, la incidencia de hemorragia gastrointestinal observada fue del 2,0%, y requirio hospitalizacion en un 0,7%. En pacientes que recibieron AAS, los porcentajes correspondientes fueron del 2,7% y 1,1%, respectivamente. La incidencia de otras hemorragias fue superior en el grupo clopidogrel comparado con AAS (7,3% versus 6,5%). Sin embargo, la incidencia de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamiento (0,6% versus 0,4%). Los efectos adversos reportados mas frecuentemente en ambos grupos de tratamiento fueron: purpura/equimosis/hematoma y epistaxis. Otros efectos adversos comunicados con menos frecuencia fueron hematoma, hematuria y hemorragia ocular (principalmente conjuntival). La incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,4% en pacientes que recibieron clopidogrel y del 0,5% en pacientes que recibieron AAS. En el estudio CURE, la administracion de clopidogrel junto con AAS en comparacion con placebo + AAS, no se asocio a un incremento del riesgo de sangrados con peligro de muerte (porcentaje de eventos 2,2% vs. 1,8%) o de sangrados mortales (0,2% vs. 0,2%), pero el riesgo de sangrados mayores, menores y otros sangrados fue significativamente superior con clopidogrel + AAS: sangrados mayores sin riesgo de muerte (1,6% clopidogrel + AAS vs. 1,0% placebo + AAS), principalmente gastrointestinales y en los lugares de puncion, y sangrados menores (5,1% clopidogrel + AAS vs. 2,4% placebo + AAS). La incidencia de sangrado intracraneal fue del 0,1% en ambos grupos. El porcentaje de eventos de sangrados mayores para clopidogrel + AAS fue dosis-dependiente respecto a AAS (< 100 mg: 2,6%; 100-200 mg: 3,5%; > 200 mg: 4,9%), igual que ocurrio con los eventos de sangrados mayores para placebo + AAS (< 100 mg: 2,0%; 100-200 mg: 2,3%; > 200 mg: 4,0%).
El riesgo de sangrados (con riesgo de muerte, mayores, menores, otros) disminuyo durante el curso del estudio (0-1 meses [clopidogrel: 599/6259 (9,6%); placebo: 413/6303 (6,6%)], 1-3 meses [clopidogrel: 276/6123 (4,5%); placebo: 144/6168 (2,3%)], 3-6 meses [clopidogrel: 228 / 6037 (3,8%); placebo: 99/6048 (1,6%)], 6-9 meses [clopidogrel: 162/5005 (3,2%); placebo 74/4972 (1,5%)], 9-12 meses [clopidogrel: 73/3841 (1,9%); placebo: 40/3844 (1,0%)].En pacientes que interrumpieron el tratamiento mas de 5 dias antes de ser sometidos a cirugia de bypass aorto-coronario, no hubo excesos en sangrados mayores en los 7 dias siguientes a la intervencion (4,4% clopidogrel + AAS vs. 5,3% placebo + AAS). En los pacientes que siguieron con el tratamiento durante los 5 dias previos al bypass aorto-coronario, el porcentaje de eventos fue del 9,6% para clopidogrel + AAS y del 6,3% para placebo + AAS. Trastornos hematologicos: En el estudio CAPRIE se observo neutropenia grave (< 0,45 x 109 /l) en 4 pacientes (0,04%) tratados con clopidogrel y en 2 pacientes del grupo AAS (0,02%). Dos de los 9.599 pacientes que recibieron clopidogrel y ninguno de los 9.586 pacientes que recibieron AAS presentaron recuentos de neutrofilos de cero. Un caso de anemia aplasica ocurrio durante el tratamiento con clopidogrel. La incidencia de trombocitopenia grave (< 80 x 109 /l) fue del 0,2% para clopidogrel y del 0,1% para AAS. En el estudio CURE, el numero de pacientes con trombocitopenia (19 clopidogrel + AAS vs. 24 placebo + AAS) o neutropenia (3 vs. 3) fue similar en ambos grupos. A continuacion se presentan otras reacciones adversas farmacologicas clinicamente relevantes observadas en los estudios CAPRIE y CURE, con una incidencia ¡Ã al 0,1%, asi como todas las reacciones adversas farmacologicas relevantes, siguiendo la clasificacion de la OMS. Su incidencia se define utilizando los siguientes parametros: frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1000, <1/100); raras (>1/10000, <1/1000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. Trastornos del Sistema Nervioso Central y Periferico: Poco frecuentes: cefalea, mareos y parestesia. Raros: Vertigos.
Trastornos gastrointestinales: Frecuentes:Diarrea, dolor abdominal y dispepsia. Poco frecuentes: Ulcera gastrica y ulcera duodenal, gastritis, vomitos, nauseas, estrenimiento, flatulencia.
Trastornos plaquetarios, hemorragicos y de coagulacion: Poco frecuentes: Aumento del tiempo de sangria y disminucion del recuento de plaquetas.
Trastornos de piel y anejos: Poco frecuentes: Rash y prurito.
Trastornos de RES y de la formula leucocitaria: Poco frecuentes: Leucopenia, disminucion del recuento de neutrofilos y eosinofilia.

Condición de venta: Con fórmula médica

Vida Útil: 24 meses

REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2018M-0014559-R1
FABRICANTE: MSN LABS PRIVATE LTD - India
IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR: MSN LABS AMÉRICAS S.A.S.

NANOFIMED BIC S.A.S
LABORATORIO



Ficha técnica

Zincident enjuague bucal
INVIMA: NSOC33248-24CO

Composición

Aqua, Mentha Piperita Leaf/Stem Water, Glycerin, Xylitol, Polysorbate 80, Chlorhexidine Gluconate (0,12%), Zinc Chloride, Melaleuca Alternifolia Leaf Oil, Eugenia Caryophyllus Leaf Oil, CI 42090, Sodium Bicarbonate, Citric Acid.

Descripción del producto

Nuestro enjuague bucal Zincident está formulado para una higiene oral completa y refrescante. Combina los efectos de los aceites esenciales (menta, clavo y árbol de té) con el gluconato de clorhexidina (0,12%) para mantener los dientes y las encías en buenas condiciones. Reforzado con cloruro de zinc para fortalecer el esmalte y reducir la aparición de manchas generadas por la clorhexidina. Esta fórmula equilibrada proporciona una sensación de frescura duradera, promoviendo una sonrisa saludable todos los días.

No testeado en animales

Libre de derivados del petróleo

Libre de parabenos

Con compuestos vegetales

Instrucciones de uso

- Usar entre 12-15 ml de Zincident para enjuagar la boca de manera enérgica durante 30-45 segundos.
- Elimine el producto de la boca.
- No tragar.
- No diluir con agua.

NANOFIMED BIC S.A.S
LABORATORIO



Vida útil: 24 meses
Una vez abierto consumase antes de 6 meses

Precauciones y advertencias

- Manténgase en un lugar fresco, seco y protegido de la luz.
- No ingerir el enjuague bucal.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Evitar el contacto con los ojos. En caso de contacto, enjuagar abundantemente con agua.
- En caso de notar algún efecto adverso, suspenda su uso y consulte a un profesional de la salud bucal.
- Contiene aceite esencial de clavo de olor (Clove).

Ingredientes clave



Gluconato de clorhexidina(0,12%): actúa como agente antimicrobiano, ayudando a combatir eficazmente las bacterias causantes de la placa dental y la enfermedad de las encías.



Cloruro de zinc: ayuda a combatir la placa dental al inhibir el crecimiento bacteriano, también fortalece el esmalte dental al promover la remineralización. Ademas, disminuye la aparición de manchas causadas por la clorhexidina.



Aceites esenciales: El aceite esencial de clavo (*Eugenia caryophyllata*) ayuda a combatir bacterias. El aceite de árbol de té (*Melaleuca alternifolia*) posee propiedades antimicrobianas que previne la placa y protege las encías. La menta piperita (*Mentha piperita*) refresca el aliento.

Fabricado por: Laboratorios H&B, Cali, Colombia
Para: Nanofimed BIC SAS

Distribuido por:

Sur-Occidente: Quiron Pharma F&O SAS, Whatsapp: +57 310 843 9506

Centro-Oriente: INNBIOTEC BIC SAS, Whatsapp: +57 319 516 4146

Industria Colombiana

INFORMACION TECNICA DE INNOVAXOL ENJUAGUE

FORMULA CUALITATIVA EN NOMENCLATURA INCI

NOMBRE COMÚN	DENOMINACION INCI	FUNCION	RESTRICCIÓN*
Agua ultrafiltrada	AQUA	Solvente	N.A.
Digluconato de Clorhexidina al 20% (0,12% que en la formula equivaldría a 0,024% de Digluconato de clorhexidina y 0,0136% de Clorhexidina)	CHLORHEXIDINE DIGLUCONATE	Antimicrobial Preservante	V/42. Maximum concentration in ready for use preparation 0.3% (as chlorhexidine)
Xylitol	XYLITOL	Humectante	N.A.
Glicerina	GLYCERIN	Cuidado oral Humectante	N.A.
Propilenglicol	PROPYLENE GLYCOL	Humectante Solvente	N.A.
Cremophor RH 40	PEG-40 HYDROGENATED CASTOR OIL	Surfactante	N.A.
Poloxamer 407	POLOXAMER 407	Surfactante	N.A.
Acesulfame K	POTASSIUM ACESULFAME	Enmascarante	N.A.
Mentol	MENTHOL	Refrescante	N.A.
Sacarina sódica	SACCHARIN	Cuidado oral Enmascarante	N.A.
Salicilato de metilo	METHYL SALICYLATE	Desnaturalizante	N.A.
Acido láctico	LACTIC ACID	Buffer	N.A.
Sabor	AROMA	Saborizante	N.A.
Color Rojo No. 40	CI 16035	Colorante cosmético	N.A.

ESPECIFICACIONES ORGANOLEPTICAS, FISICOQUIMICAS Y MICROBIOLOGICAS DEL PRODUCTO TERMINADO

ENSAYO	ESPECIFICACIÓN
ORGANOLÉPTICAS Y FISICOQUÍMICAS	
1. Aspecto	Líquido homogéneo traslucido
2. Material Particulado	No se presentan partículas extrañas visibles.
3. pH	Entre 5,5 – 7,0
4. Viscosidad	N.A.
5. Extensibilidad	N.A.
6. Peso de Llenado	Entre el 95 – 105 % del peso declarado.
7. Prueba de Fugas	Los recipientes permanecen secos y no presentan ninguna humedad.
MICROBIOLÓGICOS	
Recuento de microorganismos mesófilos aerobios totales	Límite Máximo 5 x 10^2 UFC/g o ml
Ausencia de *Pseudomona aeruginosa* en 1 g o ml	Ausencia
Ausencia de *Staphylococcus aureus* en 1 g o ml	Ausencia
Ausencia de *Coliformes* totales, en 1 g o ml	Ausencia

INDICACION DEL MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO

ENVASE COSMÉTICO 1

ENVASE: Frasco en PET, PEAD, PEBD.

PRESENTACIÓN: 5, 10, 15, 20, 30, 60, 65, 70, 75, 100, 105, 110, 115, 120, 130, 135, 140, 150, 180, 200, 210, 250, 280, 500, 800, 1000, 2000 ml

ENVASE COSMÉTICO 2

MATERIAL: Sachet en papel mezcla de polietileno/poliéster metalizado, laminado termosellable

PRESENTACION: 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ml

Biomedical Pharma SAS.	**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR PROTAMYN 1000 UI/mL x 5 mL**		
	Versión	**Fecha de próxima revisión**	**Código**
	1	Jul - 2026	DT-GEN-05

1. INFORMACION

Item	Descripción
Nombre del medicamento	• Protamyn 1000 UI/mL x 5 mL, Solución inyectable
Composición	• Cada ampolla de 5 mL contiene: Protamina Clorhidrato 5000 UI, Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	• Solución Inyectable.
Clasificación terapéutica	• Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, código ATC: V03AB14.
Vía de administración	• Intravenosa
Nombre Químico	NH_2-Pro-Arg_4-Ser-Arg-Pro-Val-Arg_5-Pro-Arg_2-Pro-Arg_2-Val-Ser-Arg_6-Gli-Arg_4-COOH + Clorhidrato
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	• Neutralización de la acción anticoagulante de la heparina, y heparinas de bajo peso molecular (HBPM). • Restablecimiento rápido a la normalidad del tiempo de coagulación en pacientes que han recibido heparina en cirugía, circulación extracorpórea o diálisis. • Tratamiento de hemorragias producidas por heparina.
Dosis y Posología[1]	• Posología Como regla general, se administra 1 mg de clorhidrato de protamina (0,1 ml de solución inyectable) por cada 100 U.I. de heparina a neutralizar si el tiempo transcurrido desde la administración de la heparina es menor de 15 minutos. Cuando el tiempo transcurrido es mayor de 15 minutos, se reducirá proporcionalmente la cantidad de protamina, hasta llegar a la mitad, cuando el tiempo transcurrido sea de 30 minutos, es decir, si han pasado más de 30 minutos la dosis deberá ser de 0,5 mg de protamina por cada 100 U.I. de heparina y así sucesivamente. No debe administrarse en una sola dosis más de 50 mg de clorhidrato de protamina (5 ml de solución inyectable). En los supuestos de cirugía arterial o cardiaca, con circulación extracorpórea, en los que hay que neutralizar grandes cantidades de heparina, la dosis de protamina se debe controlar mediante pruebas de coagulación: tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) o tiempo de coagulación activado, realizadas de 5 a 15 minutos después de la administración de clorhidrato de protamina y repetirlas según necesidades. En el caso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con vida media más larga y administración subcutánea, se recomienda que cuando haya pasado más de una vida media de la HBPM se divida en dos la dosis calculada de clorhidrato de protamina y se administre en

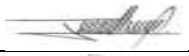
	inyecciones intermitentes o en perfusión continua. HBPM Tiempo de vida media (h) BEMIPARINA 5,3 DALTEPARINA 2 ENOXAPARINA 4 NADROPARINA 8-10 TINZAPARINA 1,5 Pacientes de edad avanzada No hay información sobre el uso de este medicamento en este grupo de pacientes. Población pediátrica No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes. • Forma de administración Este medicamento se administra por vía intravenosa lenta, o en perfusión intravenosa (adicionado a solución glucosada, solución de Ringer, etc). La administración por vía intravenosa debe hacerse de forma lenta durante un periodo aproximado de unos 10 minutos (velocidad de perfusión)
Contraindicaciones1	• Hipersensibilidad al principio activo o al cloruro de sodio
Precauciones y advertencias$_1$	• Se recomienda usar con precaución en pacientes con antecedentes de alergia al pescado, pacientes vasectomizados o infértiles, diabéticos en tratamiento con insulina-protamina o en pacientes previamente expuestos a la protamina, ya que en estos pacientes es más frecuente la aparición de reacciones anafilácticas, incluyendo broncoespasmo, colapso cardiocirculatorio y parada cardiaca. Durante la administración de clorhidrato de protamina se deben disponer de los medios adecuados para tratar este tipo de reacciones. Se recomienda monitorización cuidadosa con pruebas de coagulación, tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) o tiempo de coagulación activado, de 5 a 15 minutos después de la administración de Protamina y repetirlas según necesidades, especialmente al neutralizar grandes dosis de heparina administradas durante la cirugía arterial o cardíaca. Si el médico considera que el uso en niños es necesario, esto debe hacerse con precaución, teniendo un control estricto de los parámetros de la coagulación. La administración excesivamente rápida de protamina puede causar hipotensión grave y bradicardia. La protamina es un antídoto específico de la heparina y no se debe utilizar como antídoto de otros anticoagulantes como cumarínicos. Dosis excesivas pueden prolongar el tiempo de coagulación puesto que la protamina por sí misma posee actividad anticoagulante. Ocasionalmente se ha notificado un efecto anticoagulante de rebote con hemorragia a pesar de la inhibición adecuada de la heparina con protamina. Esto ocurre con mayor frecuencia en caso de circulación extracorpórea en cirugía vascular, en el intervalo comprendido entre los 30 minutos y las 18 horas después de la administración de protamina. • <u>EFICACIA Y SEGURIDAD</u> No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes. Si el médico considera que el uso en niños es necesario, esto debe hacerse con precaución, teniendo un control estricto de los parámetros de la coagulación
Interacciones$_1$	• No se conocen interacciones con otros medicamentos.
Fertilidad, embarazo y lactancia$_1$	• <u>Embarazo</u> No se han realizado estudios de toxicidad sobre la reproducción con protamina ni en animales ni en humanos. Por lo tanto, no se recomienda su utilización durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. • <u>Lactancia</u> No se dispone de información suficiente sobre la excreción de la protamina en la leche materna. Por lo tanto, cuando sea necesario administrar protamina a mujeres lactantes, se les recomendará que eviten la lactancia.

<table>
<tr><td>Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[1]</td><td>• La influencia de Protamina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas[1]</td><td>• Se ha atribuido, en ocasiones, un aumento de los casos de muerte tras cirugía coronaria de bypass, a los cambios hemodinámicos asociados con eventos de hipertensión pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión grave, aunque no existe una relación clara entre estas reacciones y el tratamiento.
Lista tabulada de reacciones adversas Las frecuencias se definen como: Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia de la siguiente manera: Muy frecuentes (≥1/10), Frecuentes (≥1/100 a <1/10), Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), Raras (≥1/10.000 a <1/1.000), Muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
<table>
<tr><th>Clasificación de órganos del sistema</th><th>Frecuencia</th><th>Reacción adversa</th></tr>
<tr><td>Trastornos del sistema inmunológico</td><td>No conocida</td><td>Reacciones de hipersensibilidad[1]</td></tr>
<tr><td>Trastornos cardiacos y vasculares</td><td>No conocida</td><td>Hipotensión[2],
Hemorragia[3],
Bradicardia[4],
Sofocos</td></tr>
<tr><td>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</td><td>No conocida</td><td>Hipertensión pulmonar,
Insuficiencia respiratoria,
Edema pulmonar no cardiogénico,
Broncoespasmo,
Disnea.</td></tr>
<tr><td>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</td><td>No conocida</td><td>Angioedema,
Urticaria,
Eritema.</td></tr>
<tr><td>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</td><td>No conocida</td><td>Neutropenia[5],
Trombocitopenia[5]</td></tr>
<tr><td>Trastornos gastrointestinales</td><td>No conocida</td><td>Náuseas,
Vómitos</td></tr>
<tr><td>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</td><td>No conocida</td><td>Dolor de espalda,
Sensación de calor</td></tr>
</table>
1- Incluyendo shock anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, disnea, hipotensión, urticaria, eritema.
2- Suele ser moderada y de corta duración, aunque también se ha comunicado hipotensión prolongada acompañada de bradicardia, cianosis, estupor, síncope, pérdida de conciencia o parada cardiaca transitoria.
3- se ha descrito como el resultado de un "efecto rebote".
4- puede ser causada por la administración excesivamente rápida de protamina junto con hipotensión.
5- Ambos son típicamente moderados y reversibles.</td></tr>
</table>

Sobredosis[1]	• ***Efecto clínico de la sobredosis*** La sobredosis puede dar lugar a sangrado, puesto que clorhidrato de protamina posee por sí misma un efecto anticoagulante. En voluntarios tratados con altas dosis protamina (800 mg/70 kg) se observaron signos típicos de liberación de histamina de forma dosis dependiente, tales como: prurito, rubor, fatiga, malestar, náuseas/ vómitos, cefalea, hiperventilación y elevación de la temperatura. • ***Tratamiento de la sobredosis*** En el caso de sangrado debido a una sobredosis de clorhidrato de protamina, debe interrumpirse la administración del producto. Para determinar que la protamina está contribuyendo al sangrado, habitualmente se emplea el ensayo de valoración de la heparina con clorhidrato de protamina y la determinación del tiempo de trombina plasmática. En caso de hemorragia grave, puede también ser necesaria una transfusión de sangre o de plasma fresco congelado. Los pacientes hipotensos pueden precisar fluidos intravenosos adicionales, epinefrina, dobutamina o dopamina.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas[1]	• Grupo farmacoterapéutico: Antídotos. El clorhidrato de protamina es una proteína de bajo peso molecular con un pH fuertemente básico, constituida por un número relativamente pequeño de aminoácidos, entre los que predomina la arginina. La protamina se obtiene del esperma y testículos de diversas especies de salmones. La protamina actúa, tanto *in vitro* como *in vivo*, como antagonista de la heparina, sustancia fuertemente ácida, formando con ella complejos inactivos sin efecto anticoagulante. Se necesita aproximadamente 1 mg de clorhidrato de protamina para neutralizar el efecto de 100 UI de heparina, aunque la cantidad de protamina puede variar dependiendo del tipo de heparina. La actividad de la protamina comienza entre 1 y 2 minutos tras su administración por vía intravenosa, persistiendo durante aproximadamente 2 horas. Administrada sin heparina, la protamina puede tener efecto anticoagulante propio. • <u>Mecanismo de acción:</u> El clorhidrato de protamina neutraliza el efecto anticoagulante de la heparina. Neutraliza casi por completo la actividad antitrombina (anti-IIa) de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) y parcialmente su actividad anti-Xa.
Propiedades farmacocinéticas[1]	• <u>Distribución</u> Tras la administración por vía intravenosa en animales, las concentraciones tisulares en el hígado y riñón son muy elevadas. El volumen de distribución en humanos es de aproximadamente de 5,4 litros. • <u>Metabolismo</u> El proceso metabólico del complejo heparina-protamina no ha sido dilucidado. • <u>Eliminación</u> La protamina se elimina principalmente por vía renal y, en una pequeña porción, a través del hígado y la vía biliar en forma de complejos inactivos con la heparina. El aclaramiento plasmático es aproximadamente de 1,4 l/min y la semivida de eliminación en humanos es de unos 5 minutos.
Datos Farmacéuticos	
Incompatibilidades[1]	• Las soluciones de clorhidrato de protamina son incompatibles con ciertos antibióticos, incluyendo muchas penicilinas y cefalosporinas. • La Protamina no debe mezclarse con otras soluciones para inyección y/o perfusión, que contengan otros principios activos.
Periodo de validez	• 24 meses.

Precauciones especiales de conservación	• Consérvese en su empaque original a temperatura inferior a 30 °C, protéjase de la luz.
Naturaleza y contenido del envase	• Ampolla de vidrio tipo I incolora.
Precauciones especiales de eliminación	• La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local de cada institución.
Referencias Bibliográficas	1.Ficha Técnica. Protamina Hospira 10 mg/ml solución inyectable (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/45777/45777_ft.pdf

2. APROBACION DEL DOCUMENTO

	Nombre	Cargo	Firma	Fecha
Autor	Jaime Moreno	Director Técnico		17.07.2023
Revisó/ Aprobó	Martha Moreno	Gerente General		17.07.2023

3. HISTORICO DE MODIFICACIONES

Descripción	Versión	Fecha
Documento nuevo	1	17.07.2023

INFORMACIÓN GENERAL	
NOMBRE GENÉRICO	Clozapina 100 mg Tabletas.
NOMBRE DE MARCA	No Aplica.
COMPOSICIÓN	Cada Tableta contiene Clozapina 100 mg (Principio activo), Estearato de magnesio, Lactosa, Almidón de maíz.
FABRICANTE	Farmatech S.A.
TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN SANITARIA	Humax Pharmaceutical S.A.
REGISTRO SANITARIO O LICENCIA SANITARIA No.	INVIMA 2021M-0007242-R1
EXPENDIENTE N°	19974655
CLASIFICACIÓN SANITARIA	Medicamento.
CÓDIGO ATC	N05AH02
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Manténgase a temperatura inferior a 30 ºC en su envase y empaque original.
TIEMPO DE VIDA ÚTIL EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	Cuatro años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
PESO APROXIMADO DEL PRODUCTO ENVASADO	Caja plegadiza por 100 tabletas: 48,14 g
PRESENTACIÓN COMERCIAL	**Caja por 20 tabletas** en blíster PVC transparente – aluminio. **Caja por 30 tabletas** en blíster PVC transparente – aluminio. **Caja por 100 tabletas** en blíster PVC transparente – aluminio. **Caja por 300 tabletas** en blíster PVC transparente – aluminio.

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Descripción	Tableta circular, plana, con doble ranura en una cara, color amarillo claro.	Interna
Identificación	**A.** El espectro UV del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtienen en la valoración. **B.** El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtienen en la valoración.	USP Vigente
Disolución	**S1:** Ningún valor individual es menor que 90% (Q+5%) disuelto de la cantidad declarada de Clozapina en 45 minutos. **S2:** El promedio de 12 unidades (S1+S2) es igual o mayor que 85% (Q) y ningún valor individual es menor que 70% (Q-15%) disuelto de la cantidad declarada de Clozapina en 45 minutos.	
Uniformidad de unidades de dosificación	**Para 10 tabletas:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0%. **Para 30 tabletas:** El valor de aceptación (AV) es menor o igual que 15,0% y ningún valor es menor que [1-(0,01)*(L2)]*M y ningún valor es mayor a [1+(0,01)*(L2)]* M.	
Valoración	No menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de Clozapina.	
Impurezas Orgánicas	Desmetil clozapina <0,3% Análogo de benzoil metilpiperazina <0,2% N-óxido de clozapina <0,2% Clorodibenzodiazepinona <0,2% Impureza individual no especificada <0,2% Impurezas totales <2,0%	

ESPECIFICACIONES DE CALIDAD		
PRUEBA	**ESPECIFICACIÓN**	**REFERENCIA**
Recuento total de microorganismos aerobios[1]	≤ 1.000 ufc/g	USP Vigente
Recuento total combinado de hongos filamentosos y levaduras[1]	≤ 100 ufc/g	
Escherichia coli [1]	Ausencia/g	
Actividad de agua (AW)[1]	< 0.75	

HISTORIAL DE CAMBIOS

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
1	21-07-2017	Documento nuevo	Ruth Bibiana Quiros, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico
2	28-10-2019	1. Cambio del logo organizacional alineado al corporativo. 2. Se modifica el campo de Condiciones de Almacenamiento según control de cambios "CC-2019-008", antes: "Manténgase en un lugar fresco y seco protegido de la luz y la humedad a una temperatura inferior a 30 °C". Ahora: "Manténgase a temperatura inferior a 30 °C en su envase y empaque original". 3. Según observación #5 en la auditoría de INVIMA para certificación de BPL 2019, se modifica el campo de Referencia en las pruebas microbiológicas, pasa de "Según procedimiento interno POE-CC-010" a "USP Vigente". Soportado en el control de cambios "CC-2019-025". 4. Se adiciona NOTA de cuando aplica el análisis microbiológico.	Ruth Bibiana Quirós, Analista de Desarrollo Farmacéutico	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad (Producto Terminado)	Carol Veloza, Jefe de Desarrollo Farmacéutico

[1] Las pruebas microbiológicas y la de Actividad de agua aplican como seguimiento al producto evaluando 3 lotes por año y en estudio de estabilidad según protocolo.

VERSIÓN	FECHA	CAMBIO EJECUTADO	ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
3	16-11-2021	Actualización del registro sanitario acorde a la Resolución No. 2021021468 otorgada el 1 de Junio de 2021, pasando de INVIMA 2007M-0007242 a INVIMA 2021M-0007242-R1.	Alejandra González, Analista de Desarrollo de Producto	Sebastian Henao, Coordinador de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad
4	10-06-2022	Se actualizan las pruebas de identificación A y la redacción de la identificación B, y se incluyen criterios de aceptación en la prueba de impurezas, de acuerdo con la actualización farmacopeica. Acorde al **CR-00026.**	Alejandra González, Analista de Desarrollo de Producto	Yuliana Figueroa, Coordinador de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad
5	01-07-2022	1. Se actualiza el tiempo de vida útil pasando de dos años a cuatro años, acorde a lo aprobado en la Resolución No. 2021021468 otorgada el 1 de Junio de 2021. 2. Actualización del encabezado adicionado vigente hasta	Alejandra González, Analista de Procesos	Yuliana Figueroa, Coordinador de Control de Calidad	Luisa Gaviria, Jefe de Control de Calidad
6	01-11-2023	1. Se incluye la prueba Actividad de agua (AW). 2. Se incluye la nota al pie 1 para esta y las pruebas microbiológicas indicando que se realizan como seguimiento al producto terminado a 3 lotes por año y estudios de estabilidad según protocolo, de acuerdo con el proyecto de Reducción de análisis microbiológicos basado en el capítulo general <1112> de la USP.	Giuliana Santibáñez, Analista de Documentación Control de Calidad	Diana Tobón, Coordinador de Control de Calidad	Herney Posada, Jefe de Control de Calidad

ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ	
G.Santibáñez		**D.Tobón**		**H.Posada**	
Nombre:	Giuliana Santibáñez	**Nombre:**	Diana Tobón	**Nombre:**	Herney Posada
Cargo:	Analista de Documentación Control de Calidad	**Cargo:**	Coordinador de Control de Calidad	**Cargo:**	Jefe de Control de Calidad
Fecha:	01-11-2023	**Fecha:**	01-11-2023	**Fecha:**	01-11-2023

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Genfar
UNA EMPRESA SANOFI

Nombre Genèrico:	CLOZAPINA
Nombre Comercial:	CLOZAPINA 25 MG TABLETAS
Concentraciòn:	25 mg/Tableta
Titular (es) del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante(s):	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine
Formula Molecular:	C18H19ClN4
Peso Molecular:	326.8 g/mol
No de CAS:	5786-21-0
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	NEUROLEPTICO CON ACCION ANTIPSICOTICA. PSICOSIS DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD APREVIA A CLOZAPINA O A CUALQUIER OTRO COMPONENTE DE LAS FORMULACIONES. ANTECEDENTES DE GRANULOCITOPENIA O AGRANULOCITOSIS PRODUCIDA POR FARMACOS. ALTERACIONES FUNCIONALES DE LA MEDULA OSEA. ADMINISTRESE CON PRECAUCION EN PACIENTES EPILÉPTICOS, EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA, RENAL O CARDIACA GRAVE Y A PACIENTES HIPOTENSOS. PSICOSIS ALCOHOLICA Y PSICOSIS TOXICAS,INTOXICACIONES MEDICAMENTOSAS Y ESTADOS COMATOSOS. SHOCK Y/O DEPRESION DEL SNC DE CUALQUIER ETIOLOGÍA EMBARAZO Y MENORES DE DIECISEIS AÑOS DE EDAD, PUEDE POTENCIAR DEPRESORES DEL SNC, PUEDE PRODUCIR HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA. PUEDE PRODUCIR AGRANULOCITOSIS , POR CONSIGUIENTE DEBEN HACERSE CONTROLES HEMATOLOGICOS PERIODICOS. MEDICAMENTO DE CONTROL ESPECIAL. VENTA BAJO ESTRICTA FORMULA MEDICA ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: RIESGO DE APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES Y POTENCIALMENTE MORTALES INCLUYENDO LA OBSTRUCCIÓN INTESTINAL, ISQUEMIA, Y PERFORACIÓN POR EL USO DE CLOZAPINA.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2020M-0010724-R1
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	16/07/2025
Còdigo ATC:	N05AH02
Presentaciòn Comercial:	Caja por 300 Tabletas en Blister PVC/ PVDC Transparente / Aluminio, en 10 Blister x 30 Tabletas C / U.
Vida Util:	2 AÑOS

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Codigo CUM:	020011384-05
Còdigo de Barras:	7705959884475
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	16/03/2021

Bussié	FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO	Página: 1 de 4
	COLCHIMEDIO 0,5 MG TABLETAS	Versión: 11

		Elaborado por:	Revisado por:	Autorizado por:
Fecha aprobación:	11-04-2022	Luz Adriana Rodríguez Técnico de Documentación	Adriana García Gerente de Calidad	Patricia Camacho Director Técnico y de Calidad

I. INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	Colchimedio 0,5 mg tabletas
NOMBRE PRODUCTO	Colchimedio 0,5 mg tabletas
NOMBRE GENÉRICO	Colchicina
FORMA FARMACÉUTICA	Tableta
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Colchicina
CONCENTRACIÓN	0,5 mg / Tableta
VIDA ÚTIL	3 Años
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2016M-003065-R4
VIGENCIA REGISTRO	13-Junio-2021 (en trámite de renovación)
MODALIDAD DE REGISTRO	Fabricar y Vender
TITULAR REGISTRO	Laboratorios Bussié S.A
FABRICANTE	Laboratorios Bussié S.A
DISTRIBUIDOR	Laboratorios Bussié S.A
ASPECTO DEL PRODUCTO	Tableta circular biconvexa de color rosado, con logo Bussié en una de sus caras y la otra lisa.

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	CÓDIGO CUM	CÓDIGO ATC	CÓD. BARRAS	NÚMERO
Caja x 40 Tabletas	36324-03	M04AC01	EAN 13	7702195333323
Caja x 40 Tabletas ENT *	36324-03		EAN 13	7702195322341
Caja x 4 Tabletas M. Médica	36324-04		No aplica	No Aplica

*"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 similar, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes".

II. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 40 Tabletas	Blíster	Aluminio - PVC Ambar	4 Blíster x 10 Tabletas c/uno
Caja x 40 Tabletas ENT			4 Blíster x 10 Tabletas c/uno
Caja x 4 Tabletas M. Médica			1 Blíster x 4 Tabletas

INFORMACIÓN DEL ENVASE (Blister)

Nombre producto - Nombre genérico - Concentración - Forma farmacéutica -[1]- Logosímbolo Bussié - Registro sanitario - País - Número de lote - Fecha de vencimiento.

Nota: La presentación Caja x 4 Tabletas M. Médica se incluye: "Muestra Medica. Prohibida su Venta".

[1] El producto exportado para Ecuador incluye "Vía Oral".

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Caja x 40 Tabletas	Caja plegadiza	Medio mínimo 14, máximo 16 mm.	1 Unidad
Caja x 40 Tabletas ENT	Inserto [4]	Bond blanco	
Caja x 4 Tabletas M. Médica			

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

a. Caja plegadiza

Nombre producto - Marca Bussié[1] - Nombre genérico - Concentración - Contenido - Forma farmacéutica – Código de barras- Número de lote – Fecha de vencimiento –Lenguaje braille- Logosímbolo Bussié[2] – Vía de administración- Composición-Posología- Contraindicaciones y advertencias- Mantenga fuera del alcance de los niños [3]- Condiciones de almacenamiento-Venta bajo receta médica- Registros sanitarios- Elaborado por – Teléfonos – e-mail – Ciudad- País - ®Marca registrada - Industria colombiana-[4]

Nota: La presentación Caja x 4 M. Médica incluye la leyenda: "Muestra Medica. Prohibida su Venta" y se elimina el código de barras.

[1] El producto exportado para Ecuador no lleva el texto marca Bussié solo la forma farmacéutica, quedando de la siguiente manera "Colchimedio © 0,5 mg. Tabletas".
[2] El producto exportado para Colombia incluye el Logosímbolo Sanofi.
[3] El producto exportado para Ecuador incluye los textos "Producto de uso delicado" y "Administrese por prescripción y bajo vigilancia médica".
[4] La caja plegadiza para Ecuador incluye el texto "Importado y distribuido en Ecuador por:"

b. Inserto (Ecuador)

Título- Condiciones de almacenamiento- Tiempo de vida útil- Registros sanitarios- Fabricado por- Teléfono- Email- Ciudad- País- ® Marca registrada- Industria Colombiana- Versión-Fecha- Logosímbolo Sanofi- Logosímbolo Bussié-Nombre producto- Nombre comercial- D.C. - Composición-Excipientes- Forma farmacéutica- Presentaciones- Concentración- Vía de administración- Titular y/o fabricante- Condición de Venta- Grupo Farmacoterapéutico-Al C-Indicaciones Terapeúticas- Contraindicaciones y advertencias. Retiro: "Precauciones- Interacciones de Medicamentos- Posología- Modo de usar- Sobredosificación y Tratamiento- Efectos secundarios- Farmacología- Farmacocinética.

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Caja x 40 Tabletas	Caja corrugada	Cartón	120 Unidades
Caja x 4 Tabletas M. Médica			480 Unidades
Caja x 40 Tabletas ENT			120 Unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Tabla de condiciones de almacenamiento - Rótulo de identificación del producto, código descripción, lote, fecha de vencimiento unidades por caja corrugada, unidad de empaque, embalado por - Rótulo de estado de inspección.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD

Cinta de seguridad plástica con logo Sanofi.
Simbología de protección impresa en la caja corrugada: apilar hasta arriba, proteger de la humedad, proteger de la luz, frasco con cuidado y frágil.
Recomendación: No apilar más de seis (6) cajas en columna hacia arriba debido al peso del producto, proteger se inspectas y no colocar objetos pesados encima.

Especificaciones de Calidad	Farmacopea USP Vigente y método interno			
Condiciones de almacenamiento producto	Colombia y Exportación: Almacenese a temperatura inferior a 30 °C, en el envase y empaque original y protegido del sol y la luz excesiva. Exterior (Ecuador): Conservar a temperatura no mayor a 30°C en el envase y empaque original, protegido del sol y la luz excesiva.			
Solvente de reconstitución	No aplica			
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica			
Peso Producto (Producto + envase primario) (aproximado)	PRESENTACIÓN	PESO g		
	Caja x 40 Tabletas	1.07		
	Caja x 4 Tabletas M. Médica	1.43		
	Caja x 40 Tabletas EXT	1.36		
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza) (aproximado)	PRESENTACIÓN	PESO g		
	Caja x 40 Tabletas	11.38		
	Caja x 4 Tabletas M. Médica	4.78		
	Caja x 40 Tabletas Exp.	11.8		
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada) (aproximado)	PRESENTACIÓN	PESO Kg		
	Caja x 40 Tabletas	4.0		
	Caja x 4 Tabletas M. Médica	2.0		
	Caja x 40 Tabletas Exp.	6.0		
Dimensiones Caja Plegadiza	CAJA PLEGADIZA	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	ALTO (mm)
	Caja x 40 Tabletas	18.00-21.00	83.00-85.00	24.00-35.00
	Caja x 4 Tabletas M. Médica	18.00-21.00	85.00-85.00	24.00-35.00
	Caja x 40 Tabletas ECU	18.00-21.00	83.00-85.00	24.00-35.00
Dimensiones Caja Corrugada	CAJA CORRUGADA	LARGO (cm)	ANCHO (cm)	ALTO (cm)
	SIMB Y EXP	39.70-40.70	25.70-27.70	27.20-28.20
	SIMB 10	39.70-40.70	25.10-26.10	20.7-21.70
Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	SI	Biodisponibilidad		No Aplica

Versión	Fecha modificación	Descripción
01	[illegible]	Creación
02	2015-04-07	Corrección del número de registro sanitario en Colombia Actualización de registros sanitarios en el exterior Se incluye texto para Ecuador en el material de empaque Modificación de suministro en el empaque Corrección de la información de Bioequivalencia
03	[illegible]-2016	Actualización de fecha de renovación del registro sanitario en Colombia Actualización de los laboratorios del producto Actualización de números de registros sanitarios y fechas de vigencia de registros en el exterior
04	31-01-2017	Actualización de registros sanitarios Adición caja producto Adición caja producto empaque Adición caja Total Adición dimensiones Caja Plegadiza Adición dimensiones Caja Corrugada
05	[illegible]-2017	Actualización de registros sanitarios para Colombia. Se incluye el grado de las cajas para Bussié. Se actualiza información de la caja plegadiza.
06	[illegible]-2017	Actualización de registro sanitario para Ecuador
07	[illegible]-2017	Actualización de registros sanitarios
08	[illegible]-2017	Actualización de registros sanitarios
09	[illegible]-2018	Se realiza actualización en registro Sanitario en Honduras
10	[illegible]-2020	Se actualiza formato, se eliminan registros sanitarios de exportación.
11	[illegible]-2022	De acuerdo a control de cambios LB1122021 se hace unificación de imagen de cajas corrugadas. De acuerdo con control de cambios LB1221017 se incluye presentación Caja x 4 Tabletas EXT. De acuerdo a control de cambios LB1221010 se ajusta el modelo de las cajas plegadizas (Ancho 14 y retorno de modelo mínimo de 1,5 cm).

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	COLESTIRAMINA
Nombre Comercial:	COLESTIRAMINA 4 G GRANULOS
Concentraciòn:	4 G
Titular (es) del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	COLESTIRAMINA
Formula Molecular:	FORMULA COMPLEJA
Peso Molecular:	ALTO PESO MOLECULAR
No de CAS:	11041-12-6
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	HIPOLIPEMIANTE.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO. OBSTRUCCION BILIAR TOTAL Y EMBARAZO. EVITESE SU ADMINISTRACION CONCOMITANTEMENTE CON OTROS MEDICAMENTOS.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2008 M-011167 R1
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	25/07/2018
Còdigo ATC:	C10AC01
Presentaciòn Comercial:	CAJA PLEGADIZA POR 100 SOBRES DE ALUMINIO-POUCH-POLI DE 9 G CADA UNO.
Còdigo CUM:	000227601-02
Vida Util:	36 MESES
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7705959884277
Elaborado por:	Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha:	13/08/2018

INFORMACIÓN GENERAL		
Fecha de revisión (D-M-A)		13/05/2021
Nombre del producto		COLIJECT® 150MG / VIAL
Tipo de producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Número**	INVIMA 2020M-0019591
	Vigencia	12/03/2025
	Titular	ASPIRO PHARMA LIMITED
	Fabricante	ASPIRO PHARMA LIMITED
	Importador	SEVEN PHARMA COLOMBIA S.A.S
Principio Activo		Colistimetato de Sodio equivalente a Colistina 150 mg
Composición		Cada vial contiene Colistimetato de Sodio equivalente a Colistina 150 mg
Forma Farmacéutica		Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable
Presentaciones		• Caja plegadiza x 10 viales transparentes incoloros de 10 ml con tapon de caucho de bromobutilo gris y sello de aluminio color verde
Indicaciones/Uso Terapéutico		Colistimetato para inyección está indicado para el tratamiento de infecciones agudas o crónicas debido a cepas sensitivas de ciertos bacilos gram-negativos. Está particularmente indicado cuando la infección es causada por cepas sensibles de pseudomonas aeruginosa. Este antibiótico no está indicado para infecciones debidas a proteus oneisseria.colistimetato para inyección ha demostrado ser clínicamente eficaz en el tratamiento de las infecciones debido a los siguientes organismos gram-negativos: enterobacter aerogenes, escherichia coli, klebsiella pneumoniae, and pseudomonas aeruginosa. Cuando el cultivo y la información de sensibilidad están disponibles, ellos deben ser considerados al seleccionar o modificar la terapia bacteriana. En ausencia de tales datos, la epidemiología local y los patronesde susceptibilidad pueden contribuir a la selección empírica de la terapia.
Posología		Según prescripción médica
Contraindicaciones y advertencias		**CONTRAINDICACIONES:** El uso del Colistimetato para Inyección está contraindicado para pacientes con una historia de sensibilidad al fármaco o cualquiera de sus componentes. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** La dosis máxima diaria no debe exceder 5 mg/Kg/día (2.3mg/lb) con función renal normal. Trastornos neurológicos transitorios pueden ocurrir. Estos incluyen parestesia circumoral o entumecimiento, sensación de hormigueo u hormigueo de las extremidades, prurito generalizado, vértigo, mareos y dificultad en el habla. Por estas razones, los pacientes deben ser advertidos de no conducir vehículos o usar maquinaria peligrosa durante el tratamiento. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas. La terapia no debe ser descontinuada, pero tales pacientes deben ser observados con particular atención. La nefrotoxicidad puede ocurrir y es probable un efecto dosis-dependiente del colistimetato sódico. Estas manifestaciones de nefrotoxicidad son reversibles después de la descontinuación del antibiótico. Sobredosis puede resultar en insuficiencia renal, debilidad muscular y apnea. Paro respiratorio ha sido reportado después de la administración intramuscular de Colistimetato sódico. La Insuficiencia renal aumenta la posibilidad de apnea y bloqueo neuromuscular tras la administración

	de colistimetato sódico. Por lo tanto, es importante seguir las pautas de dosificación recomendado. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) ha sido reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Colistimetato para inyección, y puede variar en gravedad desde diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon que lleva a sobrecrecimiento de *C.difficile*. *C. difficile* produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de DACD. Cepas productoras de hipertoxinas de *C. difficile* causan aumento de la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. DACD debe considerarse en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibióticos. La Historia clínica cuidadosa es necesaria, desde que DACD ha sido reportada ocurre sobre los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos. Si DACD se sospecha o está confirmada, el uso de antibióticos en curso no dirigidos contra *C. difficile* puede necesitar descontinuarse. Administración de fluídos y electrolitos apropiada, suplemento de proteínas, tratamiento antibiótico para tratar *C. difficile,* y evaluación quirúrgica deben ser instauradas como clínicamente se indique. **Precauciones:** Generales: Desde que Colistimetato para inyección se elimina principalmente por excreción renal, debe ser usado con precaución cuando la posibilidad de falla de la función renal existe. La disminución en la función renal con edad avanzada debe ser considerada. Cuando la falla renal está presente, Colistimetato para inyección puede ser usado, pero la mayor precaución debe establecerse y la dosis debe reducirse en proporción a la extensión de la falla. La administración de cantidades de Colistimetato para inyección en exceso de la capacidad excretora renal llevaría a elevados niveles séricos y puede resultar en daño adicional de la función renal, iniciando un ciclo en el que, si no se reconoce, puede llevar a insuficiencia renal aguda, apagado renal y una concentración adicional del antibiótico a niveles tóxicos en el organismo. A este punto, la interferencia en la transmisión nerviosa en las uniones neuromusculares puede ocurrir y resultar en debilidad muscular y apnea.
Vía de Administración	IV – INTRAVENOSA IM – INTRAMUSCULAR
Tiempo de vida útil	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación. Reconstituido puede mantenerse estable hasta por 7 días almacenado a temperaturas de entre 20 a 25 ºC o temperatura de refrigeración de 2 a 8 ºC.
Condición de Venta	Con formula facultativa
Condiciones de Almacenamiento	Manténgase a temperatura inferior a 30ºc en su envase y empaque original. Una vez reconstituido almacenar a temperaturas de entre 20 a 25 ºC o temperatura de refrigeración de 2 a 8 ºC
CUM	20148396-1
ATC	J01XB01
Código de Barras	8906098725462
Contiene inserto	Si
Otros	
Reconstitución y Dilución	**Reconstitución:** Agregar 2 ml de agua estéril para inyección para obtener una solución de concentración 75 mg/mL de

	Colistimetato. Esta solución es estable por 7 días a temperatura de refrigeración (2 – 8 ºC) y temperatura ambiente (20 – 25 ºC). **Dilución:** Diluir la solución anterior hasta obtener una concentración final de 0.3 mg/mL con cualquiera de las siguientes soluciones, Dextrosa 5% y Cloruro de Sodio 0.9% o Lactato de Ringer. Esta solución es estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente (20 – 25 ºC). Esta inyección no debe utilizarse si contiene partículas visibles después de su reconstitución. Durante la reconstitución agitar suavemente para evitar la formación de espuma.
Estabilidad del producto una vez reconstituido	**Solución reconstituida:** Esta solución es estable por 7 días a temperatura de refrigeración (2 – 8 ºC) y temperatura ambiente (20 – 25 ºC). **Solución diluida:** Esta solución es estable por 24 horas almacenada a temperatura ambiente (20 – 25 ºC).

FICHA TÉCNICA

VIOXIN - ENJUAGUE BUCAL CON GLUCONATO DE CLORHEXIDINA

V. 1.0 - 2020/03/06



ENJUAGUE BUCAL - VIOXIN CON GLUCONATO DE CLORHEXIDINA es un colutorio que se utiliza después del cepillado de dientes, con el objetivo de mantener una correcta higiene bucal. Se usa para la prevenir, reducir y/o eliminar el crecimiento de placa y bacterias dañinas de la cavidad bucodental. Debido a su forma líquida, es especialmente eficaz en las zonas de difícil acceso a las que no llega el cepillado normal.

REGISTRO SANITARIO INVIMA:

NSOC 99111-20CO

COMPOSICIÓN:

Aqua, Glycerin, Polysorbate 80, Alcohol, Chlorhexidine Digluconate (0.12%), Menthol, Lauramine Oxide, Propyleneglicol, Zinc Acetate, Sucralose. Puede contener: Eucalyptus Species Leaf Extract, Melia Azadirachta Extract, C.I 42090. C.I 14720, C.I 19140.

PRESENTACIONES:

120 mL, 500 mL, 1.000 mL y 3.800 mL.
Utilizando envases plásticos con tapa de seguridad y copa jarabera de 15 mL.

USOS:

ENJUAGUE BUCAL - VIOXIN CON GLUCONATO DE CLORHEXIDINA Está indicado como colutorio para uso diario como complemento de la higiene oral, después del cepillado y el uso del hilo dental. Debido a su forma líquida, es especialmente eficaz en las zonas de difícil acceso a las que no llega el cepillado normal. Es un enjuague que se ha de aplicar en la boca como coadyuvante para prevenir, reducir y/o eliminar el crecimiento de bacterias dañinas, y en casos de mucha creación de placa dental. Se aconseja utilizarlo por 2 veces al día como parte de su higiene normal, siendo la más importante antes de acostarse.

INSTRUCCIONES DE USO:

✓ Enjuagar vigorosamente la boca con 15 - 20 mL de la solución por 30 - 45 segundos y desechar. Aplicar la solución directamente del frasco a la boca después del cepillado normal. NO mezclar con agua. Para mejores resultados, no ingiera alimentos o bebidas por lo menos por 3 horas inmediatamente después del enjuague, con el fin de conservar el efecto residual de la solución.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- No ingerir.
- Manténgase en un lugar fresco, seco y protegido de la luz solar.
- En caso de contacto con los ojos, lavar con abundante agua.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.
- Puede cambiar momentáneamente el sabor de los alimentos.
- En caso de tinción de dientes, realice limpieza profesional. No es permanente.
- En caso de sensibilidad al producto, suspenda su uso. Acuda al médico.

Tel: (2) 392 76 80
Cel: (57) 317 428 40 57-315 785 8050

ventas@quironpharma.com.co
contabilidad@quironpharma.com.co
quironpharmacali2016@hotmail.com

Carrera 42 No 11-36
Cali-Valle del cauca

Vitalis	**Información Para Prescribir** **Hierro Sacarosa (Equivalente a Hierro Elemental 100 mg/5 mL)**	CEF Centro de Excelencia en Farmacovigilancia

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Hierro Sacarosa (Equivalente a Hierro Elemental 100 mg/5 mL)
Composición	Cada ampolla de 5 mL contiene: Hierro Sacarosa equivalente a hierro elemental 100 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
Clasificación terapéutica	Código ATC: B03AC02 Grupo farmacoterapéutico: hierro trivalente, preparados parenterales, hierro sacarado
Vía de administración	I.V. Infusión
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Tratamiento del déficit de hierro en las siguientes situaciones: • Donde hay una necesidad clínica de una suplementación rápida de hierro. • En paciente que no pueden tolerar o que tienen respuesta inadecuada al tratamiento con hierro por vía oral • Cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces (por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria intestinal activa).
Dosis y Posología[1]	El diagnóstico del déficit de hierro debe establecerse con base a pruebas de laboratorio adecuadas (por ejemplo, hemoglobina, ferritina sérica, hierro sérico, etc.) Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración. Únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección. La pauta normal de dosificación se recomienda que sea de 100-200 mg de hierro, dos o tres veces a la semana, dependiendo del nivel de hemoglobina. La inyección no debería administrarse concomitantemente con preparaciones orales de hierro ya que la absorción oral del hierro se reduciría. **Adultos y de edad avanzada**: la dosis total acumulada, equivalente al déficit total de hierro (mg), queda determinada por la concentración de hemoglobina y por el peso del paciente. Debe determinarse de manera individual la dosis de cada paciente, según el déficit total de hierro, calculado por medio de la siguiente fórmula: Déficit total de hierro[mg] = peso corporal[kg] x (Hb objetivo - Hb real)[g/l] x 0,24* + depósito de hierro [mg]

Determinación del hierro necesario

Hb		Peso Corporal del Paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
<10	<6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Alternativamente, la cantidad total requerida en ml se determina a partir de la siguiente fórmula o tabla de dosificación.

Presentación 20mg/mL: Cantidad total requerida [mL]= déficit de hierro total (mg) 20 mg/mL

Tabla de dosificación que señala la cantidad total de Hierro 20 mg/mL en mL

Peso Corporal	Cantidad total por administrar			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30 kg	47.5 mL	42.5 mL	37.5 mL	32.5 mL
35 kg	62.5 mL	57.5 mL	50 mL	45 mL
40 kg	67.5 mL	60 mL	55 mL	47.5 mL
45 kg	75 mL	65 mL	57.5 mL	50 mL
50 kg	80 mL	70 mL	60 mL	52.5 mL
55 kg	85 mL	75 mL	65 mL	55 mL
60 kg	90 mL	80 mL	67.5 mL	57.5 mL
65 kg	95 mL	82,5 mL	72.5 mL	60 mL
70 kg	100 mL	87,5 mL	75 mL	62.5 mL
75 kg	105 mL	92.5 mL	80 mL	65 mL
80 kg	112.5 mL	97.5 mL	82.5 ml	67.5 mL
85 kg	117.5 mL	102.5 mL	85 mL	70 mL
90 kg	122.5 mL	107.5 mL	90 mL	72.5 mL

Para convertir Hb (mM) a Hb (g/l) multiplicar la primera por 16.1145.

Ejemplo: para un paciente que pese 60 kg con Hb real de 60 g/l, deberán administrarse 90 ml. (Alternativamente, deberán administrarse 18 ampollas/viales de 5 ml)

Dosis: la dosis total única no debe superar 200 mg de hierro que se administrarán como máximo tres veces por semana. Si la dosis necesaria total supera la dosis máxima única permitida, se puede administrar como perfusión de la dosis total (PDT) hasta la dosis de sustitución total correspondiente a 20 mg de hierro/ Kg de peso corporal.

Evaluaciones tras la reposición de hierro
El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla.

Población especial:
Pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis: No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.
Niños (menores de 14 años) no se debe usar en niños. No hay datos sobre eficacia y seguridad.

Método de administración
Perfusión intravenosa por goteo:
Deberá diluirse únicamente en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%:

- 2,5 ml (50 mg de hierro) en un máximo de 50 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%
- 5 ml (100 mg de hierro) en un máximo de 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%
- 10 ml (200 mg de hierro) en un máximo de 200 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% .

Por motivos de estabilidad, no se permiten diluciones de concentraciones menores.
La dilución debe efectuarse inmediatamente antes de la infusión y la solución deberá administrarse de la siguiente manera: 100 mg de hierro en 15 minutos como mínimo, 200 mg de hierro en 30 minutos como mínimo. Inyección intravenosa: no se debería superar los 1.000 mg de hierro.

Perfusión de la Dosis Total (PDT):
Inmediatamente antes de la administración, a la cantidad total necesaria, determinada a partir de la tabla de dosificación o por cálculo, se añade asépticamente al volumen requerido, de soluciones estériles de cloruro sódico normal. La cantidad total, hasta 20 mg/Kg de peso corporal, se perfunde por vía intravenosa a lo largo de 4–6 horas. Los primeros 25 mg de hierro se deben perfundir durante un período de 15 minutos. El paciente se debe mantener bajo estrecha vigilancia médica durante este período. Si no se producen reacciones adversas durante este tiempo, se puede administrar la porción restante de la perfusión. La velocidad de perfusión se puede aumentar progresivamente de 45 a 60 gotas por minuto. Los pacientes deben ser observados atentamente durante la perfusión y, al menos, durante 30 minutos después de finalizar.
La perfusión de la dosis total (PDT) se ha asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas, en particular reacciones retardadas similares a las de hipersensibilidad. La administración intravenosa por el método de perfusión de la dosis total debe restringirse exclusivamente al ámbito hospitalario.

Inyección intravenosa:
Antes de administrar una inyección intravenosa lenta, se deben inyectar lentamente 25 mg de hierro durante un período de 1 a 2 minutos. Si no se producen reacciones adversas en 15 minutos, se puede administrar el resto de la inyección. La administración mediante inyección intravenosa lenta podrá llevarse a cabo a un ritmo de 1 ml de solución no diluida por minuto, sin exceder 10 ml de Hierro (200 mg de hierro) por inyección. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/ kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro.

Inyección en un dializador:
Puede administrarse durante una sesión de hemodiálisis, directamente en la línea venosa del dializador, tal y como se describe en inyección intravenosa.

Reposición de hierro por pérdida de sangre:
La tabla y la fórmula descritas no son aplicables para valores simples de reposición de hierro. Las estimaciones cuantitativas de la pérdida de sangre periódica individual y el hematocrito durante el episodio de sangrado proporcionan un método de cálculo más cómodo de la dosis de hierro requerida.

La dosis necesaria para compensar el déficit de hierro se calcula con arreglo a las fórmulas siguientes:

- Si se conoce el volumen de la pérdida de sangre: la administración de 200 mg de hierro I.V da lugar a un aumento de la hemoglobina que es equivalente a 1 unidad de sangre (= 400 ml con 150 g/l de contenido de Hb ó 9,3 mmol Hb/l – equivalentes a 0,34 % de 0,4 x 150 ó 204 mg de hierro). Hierro a reponer [mg] = número de unidades de sangre perdida x 200. Mililitros necesarios = número de unidades de sangre perdida x 4.
- Si el nivel de Hb es reducido: Utilizar la fórmula anterior considerando que no es necesario restaurar el depósito de hierro.

	mg de hierro a reponer = peso corporal (kg) x 0,24 x (Hb objetivo en g/l – Hb real en g/l). ó mg de hierro a reponer = peso corporal (kg) x 3,84 x (Hb pretendida en mmol/l – Hb real en mmol/l). Por ejemplo: peso corporal 60 kg, déficit de Hb = 10 g/l o 0,62 mmol/l: Hierro a reponer = 60 x 0,24 x 10 = 60 x 3,84 x 0,62 = 143 mg
Contraindicaciones[1,2]	La administración de Hierro Sacarosa está contraindicada en los siguientes casos: • Hipersensibilidad al principio activo, a Hierro Sacarosa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección lista de excipientes. • Pacientes que han recibido transfusiones sanguíneas repetidas. • Anemias no atribuibles a déficit de hierro. • No administrar concomitante con hierro oral • Hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro. • Sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro. • Historia de cirrosis, hepatitis o elevación de las transaminasas séricas tres veces por encima de los valores normales. • Infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.
Precauciones y advertencias[1]	Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, así como en pacientes con una historia clínica de asma grave, eczemas u otras alergias atópicas, así como trastornos inmunitarios o inflamatorios (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Se debe administrar con disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación, con observación del paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides, según corresponda. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe evaluar beneficio/riesgo. Se deberá evitar la administración de hierro parenteral en pacientes con disfunción hepática en los que la sobrecarga férrica es un factor precipitante, en particular la Porfiria Cutánea Tardía (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar una sobrecarga férrica. El hierro parenteral debe utilizarse con precaución en caso de infección crónica o aguda. Se recomienda que se suspenda la administración de Hierro Sacarosa en pacientes con bacteriemia en curso. En pacientes con infección crónica se tiene que realizar una valoración de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la supresión de eritropoyesis. Es posible que se produzcan episodios de hipotensión, si se administra la inyección con demasiada rapidez. Se han observado reacciones alérgicas, que pueden incluir artralgia, cuando se excede la dosis recomendada. Deberá evitarse la extravasación en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular y decoloración marrón de la piel.
Interacciones con otros	Los preparados parenterales de hierro no deben administrarse conjuntamente con preparados de hierro oral, puesto que se reduce su absorción oral. Debido a ello, únicamente

medicamentos y otras formas de interacción[1]	debería iniciarse la terapia de hierro por vía oral como mínimo cinco días después de la última inyección.
Fertilidad, embarazo y lactancia[2]	Se debe evaluar el riesgo/ beneficio antes de su uso durante el embarazo. No debe administrarse en el primer trimestre de embarazo, a menudo se puede tratar con hierro por vía oral. El tratamiento debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto del beneficio mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Es poco probable que el Hierro no metabolizado pase a la leche materna. Hasta la fecha, no se dispone de estudios clínicos bien controlados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el lactante.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[2]	Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: En el caso de síntomas de mareo, confusión o aturdimiento después de la administración, los pacientes no deberían conducir ni utilizar máquinas hasta que cesen los síntomas.
Reacciones adversas[1]	Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes aparecidas en un 0,5 a 1,5% de los pacientes han sido alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre y temblores, reacciones en el punto de inyección y náuseas. En raras ocasiones han ocurrido reacciones anafilactoides leves. En general, las reacciones anafilactoides son potencialmente las más graves **Alteraciones en el sistema nervioso** Frecuente: alteraciones transitorias del gusto (en particular sabor metálico). Poco frecuente: dolor de cabeza, mareo. Raras: parestesia, síncope, pérdida de conciencia, sensación de quemazón. **Alteraciones en el sistema cardiovascular** Poco frecuente: hipotensión y colapso, taquicardia y palpitaciones. Raras: hipertensión. **Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico** Poco frecuente: broncoespasmo, disnea. **Alteraciones en el sistema gastrointestinal** Poco frecuente: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. **Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo** Poco frecuente: prurito, urticaria, erupción cutánea, exantema, eritema. **Alteraciones musculoesqueléticas, en tejido conectivo y huesos** Poco frecuente: calambres musculares, mialgia. **Alteraciones generales y en la zona de administración** Poco frecuente: fiebre, temblores, rubor; dolor y opresión en el pecho. Molestias en el punto de inyección como flebitis superficial, quemazón, inflamación. Raras: artralgia, edema periférico, fatiga, astenia, malestar, sensación de calor, edema. **Trastornos del sistema inmunológico** Raras: reacciones anafilactoides. Además, en notificaciones espontáneas se han descrito las siguientes reacciones adversas: Casos aislados: disminución de los niveles de conciencia, sensación de aturdimiento, confusión, angioedema, inflamación de las articulaciones, hiperhidrosis, dolor de espalda, bradicardia, cromaturia.
Sobredosis[2]	La sobredosis puede producir sobrecarga aguda de hierro, que puede manifestarse en forma de hemosiderosis. La sobredosis debe tratarse con medidas de apoyo y cuando así se requiera, con un quelante del hierro.
Propiedades Farmacológicas	

Propiedades Farmacodinámicas[2]	Se llevó a cabo la evaluación de la ferrocinética de Hierro Sacarosa marcado con 59Fe y 52Fe en 5 pacientes con anemia y con insuficiencia renal crónica. El aclaramiento plasmático del 52Fe estuvo en un rango de 60 a 100 minutos. El 52Fe se distribuyó por el hígado, bazo y medula ósea. A las dos semanas de su administración, la utilización eritrocitaria máxima del 59Fe fue del 62% al 97%.
Propiedades farmacocinéticas[2]	Tras la inyección intravenosa en voluntarios sanos de una dosis única de Hierro Sacarosa que contenía 100 mg de Fe(III), los niveles máximos de hierro (media 538 mmol/l) se obtuvieron 10 minutos después de la inyección. El volumen de distribución del compartimento central correspondió con el volumen plasmático (3 litros, aproximadamente). El hierro inyectado se eliminó rápidamente del plasma, siendo la semivida biológica terminal aproximadamente de 6 horas. El volumen de distribución en el estado estacionario fue de unos 8 litros, lo cual indica una baja distribución del hierro en los fluidos corporales. Dada la menor estabilidad del Hierro Sacarosa , respecto a la transferrina, se observó un intercambio competitivo de hierro hacia la transferrina, resultando un transporte de hierro de unos 31 mg Fe(III)/24 horas. La eliminación renal del hierro, que se produce durante las primeras 4 horas después de la inyección, corresponde a menos del 5% del aclaramiento corporal total. Después de 24 horas, los niveles de hierro en el plasma se vieron reducidos al nivel del hierro pre-dosis, habiéndose excretado, aproximadamente, el 75% de la dosis de sacarosa.
Datos preclínicos de seguridad[2]	Los datos de los estudios no clínicos disponibles no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Estudios de teratología en ratas a dosis intravenosas de hasta 13 mg de hierro/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis humana máxima recomendada con base al área superficial corporal) y en conejos a dosis intravenosas de hasta 13 mg de hierro/kg/día (aproximadamente 1 vez la dosis humana máxima recomendada con base al área superficial corporal) no revelaron evidencia de disminución de la fertilidad o de daño para el feto. El complejo hierro dextrano (químicamente próximo al complejo Hierro Sacarosa) ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales gestantes no anémicos.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Hidróxido de sodio c.s.p. Agua para inyección
Incompatibilidades[2]	Hierro Sacarosa deberá mezclarse únicamente con una solución de cloruro de sodio al 0,9%. No deben utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa y otros agentes terapéuticos debido a la posibilidad de precipitación y/o interacción.
Periodo de validez	24 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese en un lugar fresco y seco en su empaque original a temperatura inferior a 30°C, protéjase del calor y la luz.
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla de vidrio tipo I incolora
Modo de uso	La solución inyectable puede diluirse en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % o dextrosa 5 %. La solución una vez diluida es estable a temperatura ambiente y refrigerada (2 °C-8 °C) por 48 horas.
Fecha revisión monografía	**15.10.2020**

Referencias Bibliográficas	1. Comisión Revisora. Sala Especializada de medicamentos y productos Biológicos. Acta No. 22. Numeral 3.16.1. Sesión Ordinaria - presencial .05,06,07 y 08 de septiembre de 2016. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266649/Acta-No-22-de-2016-Segunda-parte-SEMPB.pdf/649cccb0-7a5f-b854-f842-d38f8bc5e285?t=1561666509130 2. Ficha Técnica. Feriv 20 mg/mL. Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66705/FT_66705.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
28.09.2022	3	Aprobación	**Lilian Ivon Ariza, M.D**	Aprobación
28.09.2022	3	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Se actualiza modo de uso de acuerdo con estudio de estabilidad de octubre de 2020
06.11.2020	2	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
16.10.2020	2	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Actualización de formato, e información de referencia agencia española.
16.08.2019	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
16.08.2019	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración de IPP de acuerdo con acta 22/2016 INVIMA

Baxter Ver Docs Ver Imagenes

Regulatory Affairs Ver Reg Print View

Português | Español | English
Cerrar

Fecha: 22/10/2020
Hora: 12:2:59
Usuario: vargasj33

FICHA TECNICA DE PRODUCTOS

ID	PAIS SEDE	LINEA	GRUPO	TIPO DE PRODUCTO
	COLOMBIA	BIOSURGERY	USA / CANADA	MEDICAMENTO

NOMBRE COMERCIAL:	TISSEEL VHSD SA FROZ AST 4ML	**CÓDIGO:**	**1504457**
No. REGISTRO:	2009M-0010258	**FECHA VCTO:**	**12/02/2020**
No. EXPEDIENTE:	20002144	**FECHA RESOL.:**	**14/12/2009**
REF. TECNICA:	N/A	**MARCA**:	BAXTER

TITULAR:	FABRICANTE:	PAIS ORIGEN:
LABORATORIOS BAXTER S.A.	BAXTER A.G	AUSTRIA

COMPLEMENTO

NOMBRE GENERICO DE PRODUCTO:
Proteina coagulante derivado del plasma humano: fibrina y trombina

PRINCIPIO ACTIVO COMPOSICION:
TISSEEL Kit 4 mL. Jeringa prellenada de doble cámara con los dos componentes: Componente 1 (2 mL): Proteina coagulable humana 182 mg. Factor de coagulación XIII 20 UI Aprotinina 6000UI Fibrinogeno 72-110 mg/mL Componente 2 (2 mL): Trombina Humana 1000 IU Cloruro de Calcio Dihidratado 11,72mg.

FORMA FARMACEUTICA:
Solución inyectable

INDICACIONES GENERALES DE USO:
TISSEEL se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes: – para mejorar la hemostasia – como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la dura madre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral). – para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel. Tisseel también es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:
Uso intrahospitalario, exclusivamente por medio especialista, embarazo y lactancia.

PRESENTACION COMERCIAL:
TISSEEL Kit 4 mL. El producto esta compuesto por : Jeringa prellenada en polipropileno de doble camara con los componentes 1 y 2 Set de accesorios esteriles para aplicación conteniendo: 1 jeringa de embolo, 2 piezas de ensamble y 4 canulas para aplicaciones

EMPAQUE PRIMARIO:
Jeringa de Propileno

EMPAQUE SECUNDARIO:
Caja plegadiza

EMBALAJE:
N/A

FACTOR DE EMBALAJE:
1 kit por caja plegadiza

VIDA UTIL:
24 meses

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Este producto debe almacenarse en congelación a temperaturas iguales o inferiores a -20ºC, en su envase y empaque original. La cadena de frio no debe interrumpirse hasta su uso. Una vez descongelado el producto, este puede utilizarse en un plazo máximo de 72 horas, no volver a congelar el producto de nuevo.

CONDICIONES ESPECIALES DE MANIPULACION:
Usar técnica aséptica

TIPO DE MEDICAMENTO:
Biologico

CLASIFICACION DEL RIESGO:
N/A

INNOVADOR DE LA MOLECULA

CONDICION DE VENTA.
Venta Con formula facultativa

SISTEMA DE CLASIFICACION ATC(DRUGS)– GMDN(DEVICE):
B02BB01

OBSERVACIONES:
En tramite de renovación Registro Sanitario.

INFORMACION DE PROPIEDAD DE BAXTER-ESTE DOCUMENTO NO DEBE SER REPRODUCIDO O DIVULGADO A OTROS SIN PREVIA AUTORIZACIóN DE EL USUARIO ES RESPONSABLE DE ASEGURARSE, QUE LA VERSIóN DEL DOCUMENTO ES LA VIGENTE PARA SU ADECUADO USO.

Expofarma	FICHA TÉCNICA PRODUCTOS FARMACEUTICOS TERMINADOS	Pagina 1 de 2 REV 001 FT-006

FECHA DE VIGENCIA: 01-08-16

DESCRIPCIÓN GENERAL:

Nombre genérico	:CROMOGLICATO DE SODIO 2% SOLUCIÓN OFTÁLMICA
Principio Activo	:Cromoglicato de sodio
Presentación	:Frasco x 5 mL
Concentración	:Cada mL contiene Cromoglicato de sodio 20,0 mg
Forma farmaceútica	:Solución oftálmica
Nombre comercial	:CROMOGLICATO DE SODIO 2% SOLUCIÓN OFTÁLMICA
Registro Sanitario	:INVIMA 2005 M-0004691
Vigencia (d-m-a)	:31-08-2015

DESCRIPCION ENVASE:

Tipo:	:Frasco plástico gotero etiquetado + Tapa de seguridad + Subtapa capilar
Material:	:Polietileno de baja densidad(PEBD) para el frasco y tapa en PP
Cantidad contenida por unidad:	:5 mL

Información del envase

a)	Nombre del Producto	:CROMOGLICATO DE SODIO 2% SOLUCIÓN OFTÁLMICA
b)	Concentración	:Cada mL contiene Cromoglicato de sodio 20,0 mg
c)	Forma farmaceútica	:Solución oftálmica
d)	Número del Lote	:CH -
e)	Fecha de vencimiento	: 2 años a partir fecha de fabricación
f)	Registro Sanitario	:INVIMA 2005 M-0004691
g)	Composición	: Cromoglicato de sodio y excipientes
h)	Vía de administración	:Conjuntival
i)	Medicamento esencial:	:SI
l)	Otras especificaciones	: N.A

DESCRIPCION DEL EMPAQUE:

Tipo.	: Etiqueta autoadhesiva
Material:	: Propalcote de Seguridad
Cantidad contenida:	:1 frasco

Información que contiene el empaque

a)	Nombre del Producto	:CROMOGLICATO DE SODIO 2% SOLUCIÓN OFTÁLMICA
b)	Concentración	:Cada mL contiene Cromoglicato de sodio 20,0 mg
c)	Forma farmaceútica	:Solución oftálmica
d)	Número del Lote	:CH -
e)	Fecha de vencimiento	: 2 años a partir fecha de fabricación
f)	Registro Sanitario	:INVIMA 2005 M-0004691
g)	Vía de administración	:Conjuntival
h)	Medicamento esencial:	:SI
i)	Posología	: Según prescripción médica

j)	Contraindicaciones y	: Hipersensibilidad al medicamento
k)	Fabricante:	: Opharm Ltda
l)	Envasador	: Opharm Ltda
m)	Empacador	: Opharm Ltda
n)	Código de barras	:COM 77016174 INS 7703432424071
ñ)	Condiciones de Almac.	:Almacenese en su envase y empaque original a una T° no mayor de 30 °C.
o)	Demás leyendas	: Manténgase fuera del alcance de los niños, venta bajo prescripción médica.

DESCRIPCION DEL EMBALAJE:

Tipo	: Caja corrugada No. 1
Material	: 720 kgf/m KRAFT
Cantidad contenida	: 1200 frascos x 5 mL
Información que contiene el embalaje:	
a) Nombre del producto	:CROMOGLICATO DE SODIO 2% SOLUCIÓN OFTÁLMICA
b) Número de lote	:CH -
c) Nombre del laboratorio	: Laboratorios Expofarma S.A.
d) Otra información	: Nombre del cliente, No. de factura, leyenda de mercancia delicada, simbología de proteger de la luz, del agua, producto frágil y de almacenar hacia arriba, logo de la compañía, dirección eléctronica.
Codigo de barras EAN 14:	:50000077015179 (x48 Und.)

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO, SEGURIDAD Y TRANSPORTE:

Condiciones de Almacenamiento: Conservar el medicamento en su envase y empaque originales, protegido de la luz directa. Almacenar máximo a 30 °C y 65+/- 5 HR

Condiciones de Transporte: El producto se debe transportar empacado en caja corrugadas, en camiones cerrados, protegidos de las condiciones ambientales, sobre estibas y en VEHICULOS EXCLUSIVOS para el transporte de medicamentos.

1. Descripción general del producto

1.1 SKU:
305682

1.2 Descripción:
PRADAXA 110MG X 30 CAP

1.3 Composición:
1 cápsula contiene 110mg de gabigatrán etexilato.

1.4 Forma farmacéutica:
Cápsulas

1.5 Indicaciones:
Anticoagulante en prevención de eventos venosos tromboembólicos en pacientes que requieren cirugía ortopédica mayor. Prevención del accidente cerebrovascular y del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular

1.6 Vía de administración:
Vía oral

1.7 Código CUM:
19993897-2

1.8 IUM:
1D1014351000101

1.9 Código ATC:
B01AE07

1.10 Tiempo de Vida Útil:
36 meses

1.11 Condiciones de almacenamiento:
Conservar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños y a temperatura no mayor de 30°C

1.12 Registro sanitario No:
INVIMA 2008M-0008446

1.13 Presentaciones comerciales:
Caja x 30 cápsulas

1.14 Nombre del fabricante:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH y Co. KG.

1.15 EAN 13:

4048846001498

1.16 EAN 14:

N/A

1.17 Datos físicos del producto

Dimensión de plegadiza	Peso plegadiza	Peso corrugado	Unidades de embalaje
Alto: 15,0cm Largo: 4,0 m Ancho: 9,0cm	58g	N/A	48

2. HISTORIA

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	Ver vigencia en carátula	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

FRAGMIN 5000 UI SOLUCIÓN INYECTABLE - Institucional: Caja por 10 jeringas prellenadas de vidrio tipo I con tapón por 0.2 mL de solución inyectable c/u + needle trap opcional

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2021MB-13601-R2	**Concentración:**	5000 UI
Activo:	Dalteparina sódica	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	4/16/2026	**Clasificacion:**	Biologico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemania		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Solución inyectable	**Via de Administración:**	Subcutánea
Material Envase:	Jeringa prellenada de vidrio tipo I con tapón por 0.2 mL de solución inyectable c/u + needle trap opcional	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	B01AB04
Código CUM:	019904162 - 2		
Condiciones Almacenamiento:	Almacenar a temperaturas inferiores a 30ºC en su envase y empaque original.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Institucional: Caja por 10 jeringas prellenadas de vidrio tipo I con tapón por 0.2 mL de solución inyectable c/u + needle trap opcional

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario		**Codigo Pfizer:**	F000046782
Largo (mm):	127.0		
Alto (mm):	136.0		
Ancho (mm):	14.0		
Peso (gramos):	30.3		
Codigo de Barras EAN 13:	5415062370810		
Sub - Empaque			
Largo (mm):	131.0		
Alto (mm):	141.0		
Ancho (mm):	33.0		
Peso (gramos):	82.3		
Corrugado			
Largo (mm):	728.0		
Alto (mm):	185.0		
Ancho (mm):	282.0		
Peso (gramos):	4115.0		
Codigo de Barras EAN 14:	55415062367921		

Otros:

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

FRAGMIN 2500 UI SOLUCIÓN INYECTABLE - Caja por 10 jeringas de vidrio tipo I prellenadas con 0.2 mL de solución inyectable con tapón + needle trap opcional

INFORMACIÓN GENERAL

Número de Registro:	INVIMA 2021MB-13887-R2	**Concentración:**	2500 UI
Activo:	Dalteparina sódica	**Condiciones Venta:**	Venta bajo fórmula médica
Fecha Vencimiento RS:	4/16/2026	**Clasificacion:**	Biologico
Composición:	N.A.		
Importador:	Pfizer S.A.S. - Bogotá, Colombia		
Titular:	Pfizer S.A.S.		
Fabricante:	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG - Ravensburg, Alemania		
Acondicionador:	Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda. / Open Market Ltda. - Bogotá, Colombia		
Forma Farmaceutica:	Solución inyectable	**Via de Administración:**	Subcutánea / Parenteral
Material Envase:	Jeringa de vidrio tipo I prellenada con 0.2 mL de solución inyectable con tapón + needle trap opcional	**Vida Util:**	36 meses
		Codigo ATC:	B01AB04
Código CUM:	019905001 - 4		
Condiciones Almacenamiento:	Temperatura no mayor a 30°C.		

FICHA TECNICA DE PRODUCTO

Caja por 10 jeringas de vidrio tipo I prellenadas con 0.2 mL de solución inyectable con tapón + needle trap opcional

DETALLES DE LA PRESENTACIÓN:

Empaque Unitario		**Codigo Pfizer:**	F000036848
Largo (mm):	142.0		
Alto (mm):	45.0		
Ancho (mm):	130.0		
Peso (gramos):	30.5		
Codigo de Barras EAN 13:	5415062372371		
Sub - Empaque			
Largo (mm):	131.0		
Alto (mm):	141.0		
Ancho (mm):	33.0		
Peso (gramos):	82.2		
Corrugado			
Largo (mm):	728.0		
Alto (mm):	185.0		
Ancho (mm):	282.0		
Peso (gramos):	4115.0		
Codigo de Barras EAN 14:	55415062367747		

Otros:



MARCA	N.A.
PRINCIPIO ACTIVO/ COMPOSICIÓN	Cada vial contiene 20mg de Dantroleno Sódico.
FORMA FARMACÉUTICA	Polvo para reconstituir a solución inyectable.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa
REGISTRO SANITARIO	Medicamento Vital No Disponible (MVND)
CLASIFICACION ATC	M03CA01
INDICACION	Está indicado junto con las medidas de apoyo indicadas para el manejo del hipermetabolismo fulminante del músculo esquelético, el cual es característico de las crisis de hipertermia maligna en pacientes de todas las edades. Debe administrarse por inserción intravenosa rápida continua tan pronto como la reacción de hipertermia maligna sea reconocida (taquicardia, taquipnea, desaturación venosa central, hipercapnia, acidosis metabólica, rigidez musculo esquelética, uso incrementado del circuito de anestesia de amortiguador de dióxido de carbono, cianosis, moteado de la piel y, en muchos casos, fiebre). También está indicado en el prequirúrgico y, algunas veces en el postquirúrgico con el fin de prevenir o atenuar el desarrollo de signos clínicos y alteraciones de laboratorio por hipertermia maligna en individuos que se consideren susceptibles a hipertermia maligna.
POSOLOGÍA	Según prescripción médica.
RECONSTITUCIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN	Cada vial de Dantroleno sódico debe reconstituirse agregando 60 mL de agua para inyección (sin agentes bacteriostáticos) y agitar el vial hasta obtener una solución clara. Las soluciones de dextrosa al 5%, cloruro de

	sodio al 0.9% y otras soluciones ácidas no son compatibles con Dantroleno sódico y no deben utilizarse. El contenido del vial debe protegerse de la luz directa y usarse en las 6 horas posteriores a la reconstitución. La preparación intravenosa reconstituida (20mg/60mL de agua para inyección, con lo que resulta una concentración de 0,333 mg/mL) es estable 6 horas a temperatura ambiente, aunque se recomienda su uso inmediato tras la preparación. El Dantroleno sódico forma hidratos en soluciones acuosas los cuales tienen menor solubilidad que su forma salina y tienden a precipitar. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración. Descartar las soluciones que contengan algún precipitado. Evitar transferir el producto reconstituido a frascos de vidrio debido a que se ha observado la formación de precipitados con el uso de algunas botellas de vidrio como reservorios. Para la perfusión profiláctica, los viales de Dantroleno sódico deben reconstituirse como se describe arriba. A continuación, transferir el contenido a una bolsa de plástico intravenosa estéril. Reportes de estabilidad indican que las bolsas de plástico estériles comercialmente disponibles son dispositivos de administración aceptables.
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al principio activo a alguno de sus excipientes. Enfermedad hepática activa (hepatitis o cirrosis).
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Se debe tener cuidado para evitar la extravasación de la solución de Dantroleno a los tejidos circundantes debido al alto pH de la formulación intravenosa y al potencial de necrosis tisular. Es recomendable informar a los pacientes que reciben Dantroleno sódico que pueden presentar síntomas de debilidad muscular a nivel posoperatorio (disminución de la fuerza de agarre y debilidad de los músculos de las piernas). Además, pueden presentar síntomas como "aturdimiento". Dado que algunos de estos síntomas pueden persistir hasta 48 horas, los pacientes no deben conducir ni participar en otra actividad peligrosa durante este tiempo. Tener precaución a la hora de comer ya que se ha informado dificultad para tragar y asfixia. Se debe tener precaución en la administración concomitante de agentes tranquilizantes.

	Embarazo No hay datos suficientes relativos al uso de Dantroleno sódico en mujeres embarazadas. Debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. **Lactancia** Se ha detectado Dantroleno sódico en la leche materna a bajas concentraciones (< 2 µg/mL) durante la administración intravenosa repetida durante 3 días. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.
ALMACENAMIENTO	Manténgase fuera del alcance de los niños. Almacenar entre 20°C y 25°C. Solución reconstituida: La preparación intravenosa reconstituida es estable 6 horas a temperatura ambiente, aunque se recomienda su uso inmediato tras la preparación.
MATERIAL DE ENVASE	Vial de vidrio tipo I transparente.
MATERIAL DE EMPAQUE	Caja plegadiza de cartón
PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja por 1 vial de vidrio
CODIGO CUM	N.A.
VIDA ÚTIL	36meses
TITULAR/IMPORTADOR	Vesalius Pharma S.A.S. Bogotá D.C., Colombia.
FABRICANTE	KwalityPharmaceuticals Ltd. Amritsar, India.
DISTRIBUIDOR	Vesalius Pharma S.A.S. Bogotá D.C., Colombia.

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Razón de cambio	Fecha
01	Creación del documento	06/08/2021

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Nombre	Laura Acosta	Rafael Rojas	Natalia Marin
Cargo	Analista Regulatorios	Director Asuntos Regulatorios	Directora Técnica
Fecha	06/08/2021	06/08/2021	06/08/2021

ASTRAZENECA ANDEAN CLUSTER STANDARD FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO - ANDEAN CLUSTER-COLOMBIA

AC-RAFT-19 FORXIGA TAB 10MG

1. INFORMACION DE PRODUCTO

Forma farmacéutica:	Tableta Recubierta					
Vía de Administración:	Oral					
Registro sanitario:	INVIMA 2015M-0015725					
Principio activo y concentración	Dapagliflozina 10mg					
Condiciones de almacenamiento:	No mayor a 30°C					
Titular:	AstraZeneca Colombia S.A.S.					
Fabricante:	AstraZeneca Pharmaceuticals LP.					
Importador:	AstraZeneca Colombia S.A.S.					
Tiempo de vida útil:	36 Meses					
Presentación:	**CUM**	**Código de barras**	**Dimensiones (cm)**			**Peso (g)**
			Alto	**Ancho**	**Largo**	
Caja x 28 tabletas	020067183-02	8027950200306	7.5	3	14.9	38

2. INFORMACION PARA PRESCRIBIR

Ver Anexo 1.

Este documento ha sido entregado por AstraZeneca por solicitud de la institución, no se debe difundir sin autorización previa de AstraZeneca y es confidencial. Asegúrese de utilizar la última versión de este documento. Para mayor información por favor comuníquese directamente con AstraZeneca.

3. HISTORICO DE REVISION

Version	Descripción del cambio
1	Documento nuevo

FORXIGA® 10 mg

1. NOMBRE DE PRODUCTO FARMACÉUTICO

FORXIGA®, Tabletas, 10 mg

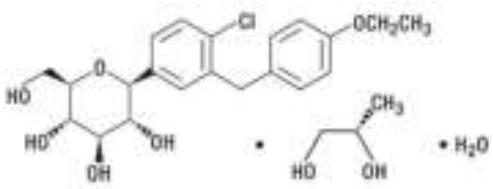
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

FORXIGA® 10 mg: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de dapagliflozina como dapagliflozina propanodiol.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Las tabletas de **FORXIGA® 10 mg** son amarillas, biconvexas, en forma de diamante, recubiertas, grabadas con "10" en un lado y "1428" en el otro lado.
Para excipientes, ver sección 6.1

La descripción química de la dapagliflozina propanodiol es: D-glucitol, 1,5-anhidro-1-*C*-[4-cloro-3-[(4-etoxifenil)metil]fenilo]-, (1*S*)-, compuesto con (2*S*)-1,2-propanodiol, hidrato (1:1:1). Su fórmula empírica es $C_{21}H_{25}ClO_6 \bullet C_3H_8O_2 \bullet H_2O$, su masa molecular de 502.98, y su fórmula estructural:



4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

FORXIGA® está indicado para:

- pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

4.2 Posología y forma de administración

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Dosis recomendada
La dosis recomendada de **FORXIGA®** es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos
La dosis recomendada de **FORXIGA®** es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia (cuando no se tolera o está contraindicada metformina) o adicionada al tratamiento con metformina (con o sin una sulfonilurea), una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina), un agonista del receptor GLP-1 (exenatida de liberación prolongada), cuando se inicia concomitantemente con FORXIGA® (con metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una terapia dual de metformina + insulina o una triple terapia de metformina + sulfonilurea + insulina) Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Tratamiento combinado inicial
En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de **FORXIGA®** + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
Forxiga no se debe iniciar en pacientes con una tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 ml/min.
No está indicado ningún ajuste de dosis basado en la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes niños y adolescentes
No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad. Los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener una función renal alterada. Las recomendaciones de función renal para todos los pacientes también aplican a pacientes de edad avanzada.

4.3 Contraindicaciones

FORXIGA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal severa (TFGe <30 mL/min/1.73 m^2 calculada mediante la fórmula MDRD o con una DepCr ≤30 mL/min calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault).
Menores de 18 años.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

4.4 Advertencias y precauciones de uso

Insuficiencia renal

La eficacia glucémica de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2). En sujetos con insuficiencia renal moderada (TFG < 60 ml/min), una mayor proporción de sujetos tratados con dapagliflozina presentaron reacciones adversas de aumento en la creatinina, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con placebo.

No debe iniciarse Forxiga en pacientes con una TFG < 60 ml/min y debe interrumpirse con TFG de forma persistente por debajo de 45 ml/min. Forxiga no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante.
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica.
- Para función renal con TFG < 60 ml/min, al menos 2 a 4 veces al año.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2).

Uso en pacientes en riesgo de depleción del volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, lo cual puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial, que se ha observado en estudios clínicos (ver sección 5.1). Esta puede verse más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa en sangre.

En caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (por ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, exámenes de laboratorio que incluyan determinación de electrolitos). Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen hasta que ésta se corrija (ver sección 4.8).

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), incluida dapagliflozina. En varios casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico con ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL). Se desconoce si es más probable que la CAD ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria,

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes dónde se sospecha o diagnostica CAD, se debe de interrumpir inmediatamente el tratamiento con dapagliflozina.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En ambos casos, el tratamiento con dapagliflozina se puede reanudar una vez que el estado del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, se deben considerar en los antecedentes del paciente que pueden predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva funcional de las células-beta (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con el péptido-C disminuido o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con situaciones que conducen a la ingesta restrictiva de alimentos o deshidratación grave, pacientes para los cuales las dosis de insulina sean reducidas y pacientes con aumento de las necesidades de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores SGLT2 se deben de usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda reanudar el tratamiento con un inhibidor SGLT2 en los pacientes tratados con el inhibidor de SGLT2 con CAD, a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

La seguridad y la eficacia de dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no se ha demostrado y dapagliflozina no se debe usar para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos limitados de los ensayos clínicos sugieren que la CAD aparece con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 se tratan con inhibidores SGLT2.

Insuficiencia cardíaca

No existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase IV de la NYHA.

Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando Forxiga, presentaran resultados positivos para la glucosa en orina.

Lactosa

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia total de lactasa, o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

Suspender el medicamento en caso de presentar signos de lesión renal aguda: disminución en la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por eso se considerará la interrupción temporal de dapagliflozina durante el tratamiento de la pielonefritis o la urosepsis.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Forxiga e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

Amputación de miembros inferiores
Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos
La dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

Insulina y secretagogos de la insulina
La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, provocan hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina.

Interacciones Farmacocinéticas

El metabolismo de la dapagliflozina consiste básicamente en glucuronidación dependiente de la UGT1A9. Su principal metabolito, el 3-O-glucurónido de dapagliflozina, no es un inhibidor del SGLT2.

En estudios *in vitro*, la dapagliflozina y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron las enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4 y no indujeron las enzimas CYP 1A2, 2B6 o 3A4. En consecuencia, se prevé que la dapagliflozina no alterará la depuración metabólica de los fármacos coadministrados cuyo metabolismo depende de dichas enzimas y que los fármacos coadministrados que inhiben o inducen dichas enzimas tampoco alterarán la depuración metabólica de la dapagliflozina. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de glucoproteína P (P-gp), mientras que el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. Ni la dapagliflozina ni el 3-O-glucurónido de dapagliflozina inhibieron de manera significativa los transportadores activos P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. De manera general, es improbable que la dapagliflozina afecte

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

la farmacocinética de fármacos coadministrados que sean sustratos de los transportadores P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efectos de otros fármacos en la dapagliflozina

En estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, los siguientes fármacos no alteraron la farmacocinética de la dapagliflozina: metformina (un sustrato de hOCT-1 y hOCT-2), pioglitazona (sustrato importante de CYP2C8 y sustrato menor de CYP3A4), sitagliptina (sustrato de hOAT-3 y de P-gp), glimepirida (un sustrato de CYP2C9), voglibosa (inhibidor de la α-glucosidasa), hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán y simvastatina (un sustrato de CYP3A4). Por lo tanto, no se espera una interacción significativa de dapagliflozina con otros sustratos de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y otros inhibidores de la α-glucosidasa.

Tras la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de distintos transportadores activos y de enzimas responsables del metabolismo de los medicamentos) se observó una disminución del 22% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, mientras que tras la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9) se observó un aumento del 51% de la exposición sistémica a la dapagliflozina, aunque en ninguno de estos casos se observó un efecto de importancia clínica en la excreción urinaria de glucosa de 24 horas.

La coadministración de dapagliflozina y bumetanida no modificó de manera importante el efecto farmacodinámico de la dapagliflozina, que consiste en aumentar la excreción urinaria de glucosa en sujetos sanos.

Efecto de la dapagliflozina en otros fármacos

En los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos, utilizando principalmente un diseño de dosis única, la dapagliflozina no alteró la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, simvastatina, digoxina (un sustrato de la glucoproteína P) y warfarina (S-warfarina es un sustrato de la CYP2C). Por lo tanto, Dapagliflozina no es un inhibidor clínicamente significativo de hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, vía del transportador de P-gp, y metabolismo medado por CYP2C8, CYP2C9, y CYP3A4.

La coadministración de la dapagliflozina no alteró de manera importante las respuestas farmacodinámicas en el estado de equilibrio (excreción urinaria de sodio, volumen de orina) a la bumetanida en sujetos sanos.

Dapagliflozina no alteró el efecto anticoagulante de la warfarina, medido por el tiempo de protrombina (índice normalizado internacional [INR]).

Otras interacciones

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, de la dieta o del consumo de hierbas medicinales y de alcohol en la farmacocinética de la dapagliflozina.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Interferencia con la prueba de 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG)
No se recomienda supervisar el control de la glucemia con la prueba de 1,5-AG puesto que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para evaluar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores de SGLT2. Utilice métodos alternativos para hacerlo.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

FORXIGA® no debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Durante el periodo correspondiente al segundo y tercer trimestres de gestación con respecto a la maduración renal humana, la exposición de ratas gestantes a la dapagliflozina se asoció con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías (véase el apartado 5.3 Datos preclínicos de seguridad - Potencial cancerígeno, potencial mutágeno y alteración de la fecundidad).

En estudios convencionales sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, la dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes al primer trimestre de la organogénesis no renal en el ser humano. En los conejos no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas (1191 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano [DMRH]). En las ratas, la dapagliflozina no fue embrioletal ni teratógena (1441 x DMRH) en ausencia de toxicidad materna.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con **FORXIGA®** en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con **FORXIGA®.**

Lactancia

FORXIGA® no debe ser usado por una mujer que está lactando. Los estudios realizados en ratas mostraron que **FORXIGA®** se excreta en la leche. La administración directa e indirecta de **FORXIGA®** a ratas jóvenes recién destetadas y la exposición durante la última fase de la gestación se asocian, cada una, con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares renales en las crías, aunque se desconocen las consecuencias funcionales de estos efectos a largo plazo. Estos periodos de exposición coinciden con un intervalo de tiempo crítico para la maduración renal de las ratas. Dado que, en el ser humano, la maduración funcional de los riñones continúa durante los 2 primeros años de vida, las dilataciones pélvicas y tubulares renales que se observaron en ratas jóvenes con **FORXIGA®** podrían representar un riesgo potencial para la maduración renal humana durante los 2 primeros años de vida. Por otro lado, los efectos negativos en el aumento de peso asociados con la exposición durante la lactancia en ratas jóvenes recién destetadas indican que el tratamiento con **FORXIGA®** debe evitarse durante los 2 primeros años de vida (véase el apartado 5.3).

No se sabe si **FORXIGA®** y/o su metabolito se excretan en la leche materna humana.

4.7 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de diabetes tipo 2, más de 15.000 pacientes han recibido tratamiento con dapagliflozina.

La evaluación primaria de seguridad y tolerabilidad se llevó a cabo en un análisis conjunto pre-especificado de 13 estudios controlados con placebo, a corto plazo (hasta 24 semanas), en 2.360 sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg y 2.295 tratados con placebo.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina (ver sección 5.1), 8.574 pacientes recibieron dapagliflozina 10 mg y 8.569 recibieron placebo durante un tiempo promedio de exposición de 48 meses. En total, hubo 30.623 patientes-año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia en los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y después de la comercialización. Ninguna ha resultado estar relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y clasificación de órgano y sistema (SOC). Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raras (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo y experiencia poscomercialización

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes**	**Frecuentes***	**Poco frecuentes****	**Raros**	**Muy raras**
Infecciones e infestaciones		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas*,b,c Infección del tracto urinario*,b,d	Infección por hongos**		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina)[b]		Depleción del volumen[b,e] Sed**	Cetoacidosis diabética[b,i,j]	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento** Sequedad de boca**		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción[k]			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda*			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria*,[f]	Nicturia**		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal** Prurito genital**		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito[g] Dislipidemia[h]	Aumento de la urea sanguínea** Disminución de peso**		

[a] La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

[b] Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

[c] Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por Candida, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

[d] Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por Escherichia, infección del tracto geniturinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

[e] La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.
[f] La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.
[g] La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.
[h] El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos –2,7% frente a -0,7%.
[i] Ver sección 4.4
[j] Reportada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2. La frecuencia se basa en la tasa anual.
[k] La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los ensayos clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En ensayos clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
* Notificadas en ≥ 2% de los sujetos y ≥ 1% más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
**Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en ≥ 0,2% de los sujetos y un ≥ 0,1% más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de 13 estudios de la seguridad, se reportó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayor parte de las infecciones fueron leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento estándar y rara vez dieron como resultado descontinuación del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% con dapagliflozina y placebo, respectivamente), y los sujetos con una historia previa tuvieron mayor probabilidad de tener una infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos adversos serios de infecciones genitales fue reducido y equilibrado: 2 pacientes en cada grupo, dapagliflozina y placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en cada estudio. Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las Semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las Semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las Semanas 24 y 104. En las Semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, no se observó riesgo incrementado de hipoglicemia importante causado por el tratamiento con dapagliflozina comparado con placebo. se reportaron eventos importantes de hipoglicemia en 58 pacientes (0,7%) tratados con dapagliflozina y 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

Depleción del volumen
En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron reacciones sugestivas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo (ver sección 4.4).

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción de volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2.5%) y 207 (2.4%) en los grupos dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador de receptor de angiotensina. En pacientes con eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 en el nivel inicial, se produjeron 19 eventos de eventos adversos serios sugestivos de depleción del volumen en el grupo dapagliflozina y 13 eventos en el grupo placebo.

Cetoacidosis diabética
En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, con un tiempo promedio de exposición de 48 meses, se reportaron eventos de CAD en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los eventos ocurrieron distribuidos uniformemente durante el período de estudio. De los 27 pacientes con eventos de CAD en el grupo dapagliflozina, 22 tenían tratamiento concomitante con insulina en el momento del evento. Se esperaban factores precipitantes de CAD en una población con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.4).

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Infecciones del tracto urinario
En el conjunto de 13 estudios de seguridad, se reportaron infecciones del tracto urinario más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente; ver sección 4.4). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapagliflozina, se reportaron eventos adversos serios de infecciones del tracto urinario menos frecuentemente con dapagliflozina 10 mg comparado con placebo, 79 (0,9%) eventos versus 109 (1,3%), respectivamente.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2. (Ver sección 4.4).

En el estudio de resultados cardiovasculares con dapaglifozina, en el que participaron 17,160 pacientes con una exposición mediana de 48 meses, un total de 6 casos de gangrena de Fournier fueron reportados, uno de ellos en el grupo de pacientes tratados con dapaglifozina y 5 en el grupo de placebo. Todos los pacientes con gangrena de Fournier eran de sexo masculino, obesos con diabetes mellitus tipo 2. Para todos los 6 casos, no se presentaron eventos de infecciones genitales o del tracto urinario al mismo tiempo o en cualquier momeno antes de haber desarrollado el evento de gangrena de Fournier.

4.9 Sobredosis

Se ha demostrado que la dapagliflozina es inocua y bien tolerada por vía oral en voluntarios sanos, con dosis únicas de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en el ser humano [DMRH]). Se detectó la presencia de glucosa en la orina de estos sujetos durante un periodo que dependió de la dosis administrada (al menos 5 días con la dosis de 500 mg), sin que se notificaran casos de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico, y sin efectos de importancia clínica en el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia en pacientes tratados con dapagliflozina fue similar a la registrada con un placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg de dapagliflozina una vez al día (10 x DMRH) durante 2 semanas a voluntarios sanos y a pacientes con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia en pacientes que recibieron dapagliflozina fue ligeramente mayor que con el placebo y no dependió de la dosis. Las incidencias de reacciones adversas de deshidratación o hipotensión en pacientes tratados con dapagliflozina fueron similares a las registradas con el placebo, y no hubo variaciones de importancia clínica en función de la dosis en los parámetros de laboratorio tales como las concentraciones séricas de electrolitos y biomarcadores de la función renal.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

En caso de sobredosis, debe administrarse un tratamiento de apoyo adecuado que depende del estado clínico del paciente. No se ha investigado la eliminación de la dapagliflozina mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La dapagliflozina es un inhibidor extremadamente potente, selectivo y reversible del cotransportador 2 de sodio – glucosa (SGLT2), que mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina (glucosuria).

El SGLT2 se expresa selectivamente en los riñones y no se detecta expresión alguna en más de 70 tejidos diferentes como el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo, la mama, la vejiga y el cerebro. El SGLT2 es el principal transportador responsable de la reabsorción de glucosa desde el filtrado glomerular hacia la circulación. En la diabetes tipo 2, pese a la presencia de hiperglucemia, continúa la reabsorción de la glucosa filtrada. Dapagliflozina reduce un 55% el transporte tubular máximo de glucosa y disminuye la reabsorción renal de glucosa de tal modo que la glucosa aparece en la orina a niveles plasmáticos normales de glucosa. De este modo, la dapagliflozina mejora tanto la glucemia en ayunas como la glucemia posprandial reduciendo la reabsorción renal de glucosa y provocando su excreción en la orina. Este efecto glucosúrico se observa desde la administración de la primera dosis, continúa durante el intervalo de administración de 24 horas y se mantiene durante todo el periodo de tratamiento. La cantidad de glucosa eliminada por los riñones a través de este mecanismo depende de la concentración de glucosa en la sangre (glucemia) y de la TFG. Así pues, en voluntarios sanos normoglucémicos, la dapagliflozina muestra una baja propensión a causar hipoglucemia. La dapagliflozina no altera la producción endógena normal de glucosa en respuesta a la hipoglucemia. El efecto de la dapagliflozina es independiente de la secreción y acción de la insulina. En los estudios clínicos de la dapagliflozina se ha observado que la función de las células beta (HOMA-2) mejora con el tiempo.

La excreción urinaria de glucosa (glucosuria) inducida por la dapagliflozina se acompaña de pérdida calórica y disminución de peso. La mayor parte de la reducción de peso se explica por la pérdida de masa adiposa (incluida la masa adiposa visceral), más que por la pérdida de tejidos magros o de líquidos, según los análisis realizados por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y por resonancia magnética nuclear (RMN). La inhibición del cotransporte de glucosa y de sodio por parte de la dapagliflozina también se acompaña de diuresis leve y natriuresis transitoria.

La dapagliflozina no inhibe otras sustancias importantes para el transporte de la glucosa a los tejidos periféricos, y su efecto en el SGLT2 es muy selectivo, siendo 1400 veces mayor que su efecto en el SGLT1, que es el principal transportador responsable de la absorción de glucosa en el intestino.

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Aspectos generales

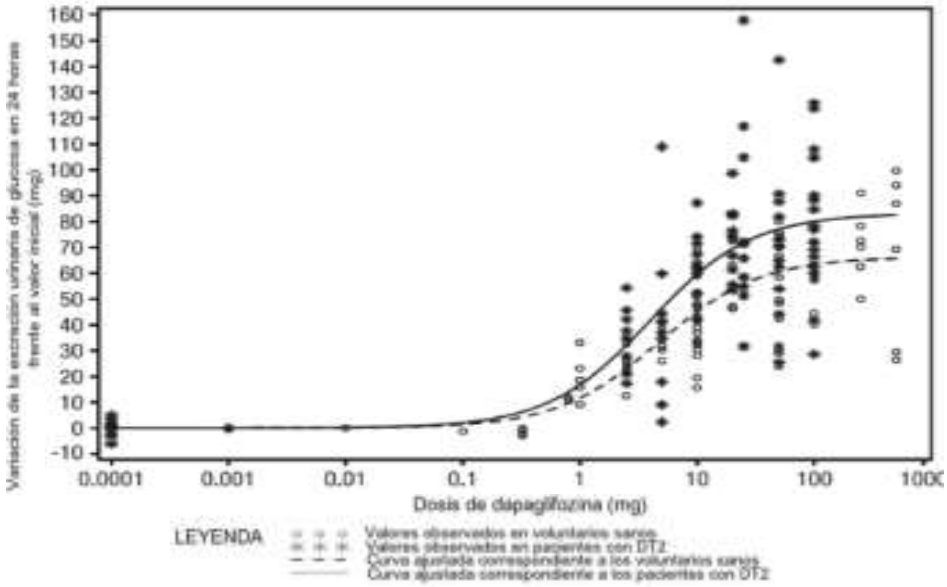
Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Después de la administración de la dapagliflozina se observaron aumentos de la cantidad de glucosa excretada en la orina tanto en voluntarios sanos como en pacientes con diabetes tipo 2 (véase la Figura 1). En pacientes con diabetes tipo 2, se excretaron aproximadamente 70 gramos al día de glucosa en la orina (lo que corresponde a 280 kcal/día) con una dosis de dapagliflozina de 10 mg al día administrada durante 12 semanas. Esta velocidad de eliminación de la glucosa se acercó a la excreción máxima observada con 20 mg de dapagliflozina al día. Se comprobó la excreción sostenida de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg al día de dapagliflozina durante un periodo de hasta 2 años.

Esta excreción urinaria de glucosa inducida por la dapagliflozina también provoca diuresis osmótica y aumentos del volumen de orina. En pacientes con diabetes tipo 2 tratados con 10 mg de **FORXIGA®**, tales aumentos del volumen de orina se mantuvieron después de 12 semanas y ascendieron a aproximadamente 375 ml al día. El aumento del volumen de orina se acompañó de un aumento pequeño y transitorio de la natriuresis, sin modificaciones de las concentraciones séricas de sodio.

La excreción urinaria de ácido úrico también aumentó de manera transitoria (entre 3 y 7 días) y se acompañó de una reducción de la concentración sérica de ácido úrico. Después de 24 semanas, las disminuciones de las concentraciones séricas de ácido úrico fluctuaron entre -0.33 mg/dl y -0.87 mg/dl.

Figura 1. Diagrama de dispersión y curva ajustada de la variación de la cantidad de glucosa excretada en la orina en 24 horas frente al valor inicial, en función de la dosis de dapagliflozina en voluntarios sanos y en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) (escala semilogarítmica)



Electrofisiología cardiaca

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

En un estudio realizado en voluntarios sanos, la dapagliflozina no provocó una prolongación de importancia clínica del intervalo QTc con dosis diarias de hasta 150 mg (15 veces la dosis recomendada). Por otro lado, después de la administración a voluntarios sanos de dosis únicas de hasta 500 mg de dapagliflozina (50 veces la dosis recomendada), tampoco se observaron efectos de importancia clínica en el intervalo QTc.

Información de estudios clínicos- diabetes mellitus tipo 2

Más de 28000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 han sido tratados en 22 estudios clínicos controlados, doble ciego, realizados para evaluar la seguridad y eficacia de **FORXIGA**; más de 15000 pacientes en estos estudios fueron tratados con FORXIGA.

FORXIGA® se ha investigado en monoterapia y en asociación con metformina (con o sin una sulfonilurea), sulfonilurea (glimepirida), sitagliptina (con o sin metformina), saxagliptina y metformina, exenatida de liberación prolongada cuando se inicia concomitantemente con **FORXIGA®** (más tratamiento de base con metformina) o insulina (con o sin otro tratamiento antidiabético oral).

Estudios dedicados de eficacia y seguridad glucémica con **FORXIGA®** fueron realizados en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, con diabetes tipo 2 e hipertensión y con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ver sección 5.1 – Poblaciones especiales).

Un estudio extenso de resultados CV evaluó el efecto de dapagliflozina en los resultados CV y renales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con o sin enfermedad CV establecida.

Eficacia clínica
Eficacia glucémica

El tratamiento con **FORXIGA®**, en monoterapia, en asociación con metformina (con o sin una sulfonilurea), sulfonilurea (glimepirida), sitagliptina (con o sin metformina), saxagliptina y metformina o insulina (con o sin una terapia antidiabética oral), produjo mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de la variación media entre los valores iniciales y los valores medidos después de 24 semanas de la HbA1c, la glucemia en ayunas (GPA) y la glucemia posprandial determinada 2 horas después de comer (GPP de 2 horas), con respecto al grupo de control. El tratamiento con **FORXIGA®** en la iniciación concomitante con saxagliptina como complemento a la metformina produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en el cambio medio desde la basal en la semana 24 en la HbA1c en comparación con el control.

Estos efectos de importancia clínica en la glucemia se mantuvieron durante todas las extensiones a largo plazo de hasta 208 semanas de duración. Se observaron reducciones de la HbA1c en todos los subgrupos basados en el sexo, la edad, la raza, la duración de la enfermedad y el índice de masa corporal (IMC) inicial.

Además, después de 24 semanas se observaron reducciones de importancia clínica y estadísticamente significativas de las variaciones medias del peso corporal frente al valor inicial con las asociaciones de **FORXIGA®** y otro fármaco frente al grupo de control. Las reducciones del peso corporal se mantuvieron durante las extensiones a largo plazo de hasta

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

208 semanas. En un estudio clínico específico, la disminución del peso corporal se atribuyó principalmente a una reducción de la masa adiposa medida por DXA.

En dos estudios de **FORXIGA®** 10 mg en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, se observaron mejorías estadísticamente representativas en la HbA1c y reducciones significativas en el peso corporal y presión arterial sistólica en posición sentada a la semana 24 en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg comparados con los que recibieron placebo, y se mantuvieron hasta la semana 104.

En dos estudios de **FORXIGA®** 10 mg en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión, también se observaron reducciones estadísticamente significativas en la presión arterial sistólica media en posición sentada en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg combinado con otras terapias antidiabéticas orales y tratamientos antihipertensivos (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o bloqueador del receptor de angiotensina [BRA] en un estudio y un IECA o BRA más un tratamiento antihipertensivo adicional en otro estudio) comparados con aquellos tratados con placebo a la semana 12.

En 19de los 21 estudios doble ciego, de eficacia glicémica se evaluó la dosis de **FORXIGA®** de 10 mg una vez al día. Se examinaron igualmente dosis de 2.5 mg de dapagliflozina y 5 mg de **FORXIGA®** en algunos de estos estudios; la dosis de 2.5 mg no mostró una eficacia constante para el control glucémico y la dosis de 10 mg de **FORXIGA®** mostró una eficacia numéricamente superior y una seguridad comparable a la de la dosis de 5 mg.

Monoterapia

Un total de 840 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada, participaron en dos estudios controlados con placebo cuyo objetivo consistió en evaluar la eficacia y la seguridad de la monoterapia con **FORXIGA®**.

En un estudio sobre la monoterapia, un total de 558 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes insuficientemente controlada, participaron en un estudio de 24 semanas con un periodo de extensión de 78 semanas controlado y con diseño ciego. Tras un periodo de introducción de 2 semanas con dieta, ejercicio y tratamiento con un placebo, 485 pacientes con una HbA1c $\geq$ 7% y $\leq$ 10% fueron aleatorizados entre los siguientes grupos: dapagliflozina de 2.5 mg, o **FORXIGA®** de 5 mg o 10 mg una vez al día por la mañana (1 v/d por la mañana, cohorte principal) o por la tarde (1v/día por la tarde), o bien, un placebo por la mañana solamente.

Después de 24 semanas, el tratamiento con 10 mg de **FORXIGA®** 1 v/d por la mañana produjo mejorías significativas de la HbA1c y la GA frente al placebo (Tabla 2, Figura 2). En general, la administración de **FORXIGA®** por la tarde mostró un perfil de eficacia y seguridad comparable al de la administración de **FORXIGA®** por la mañana. Las variaciones medias ajustadas de HbA1c y GA fueron de –0.61% y –27.0 mg/dl, respectivamente, después de 102 semanas en el grupo tratado con 10 mg de **FORXIGA®** 1 v/d por la mañana, y de –0.17% y –6.9 mg/dL, respectivamente, en los pacientes tratados con un placebo, basándose en un análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

La proporción de pacientes de la cohorte principal que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico después de 24 semanas (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo placebo (12.0%) que en el tratado con 10 mg de **FORXIGA®** (0.0%). Después de 102 semanas (ajustado en función de la HbA1c inicial), la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en pacientes tratados con el placebo (44.0%) que en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg (35.0%).

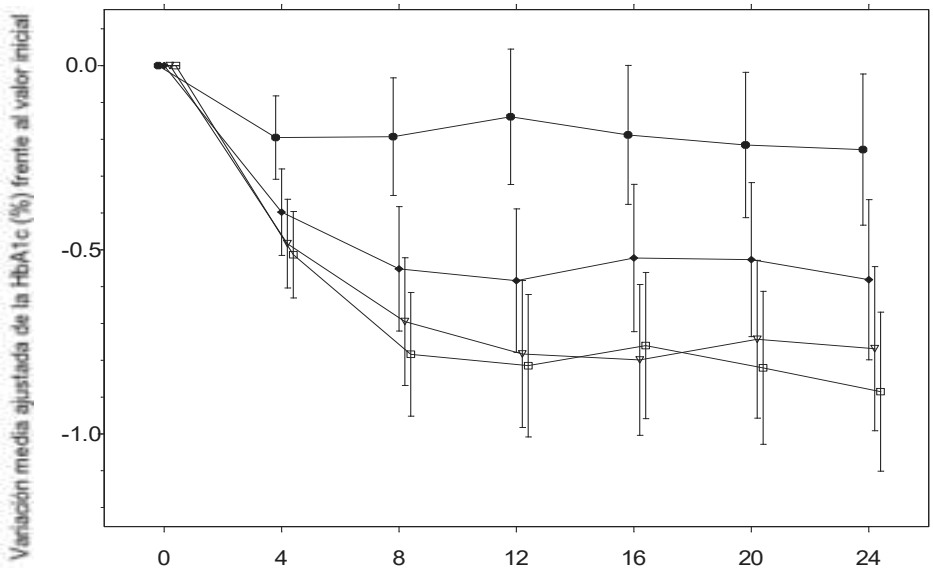
Tabla 2. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con placebo sobre la monoterapia con FORXIGA® en pacientes con diabetes tipo 2 (cohorte principal tratada por la mañana)

Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg N=70†**	**Placebo N=75†**
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	8.01	7.79
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.89	−0.23
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.66§ (−0.96, −0.36)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	50.8%¶	31.6%
Variación de HbA1c frente al valor inicial en pacientes con una HbA1c inicial ≥ 9% (media ajustada‡)	−2.04¶ (N=14)	0.19 (N=5)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	166.6	159.9
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−28.8	−4.1
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−24.7§ (−35.7, −13.6)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	94.13	88.77
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−3.16	−2.19
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.97 (−2.20, 0.25)	

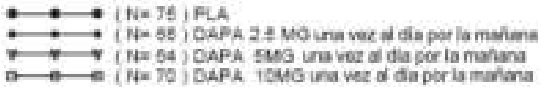
* LOCF: análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados).
† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$ frente al placebo.
¶ No se determinó si la diferencia fue estadísticamente significativa debido al procedimiento secuencial empleado para analizar los variables secundarias.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 2. **Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo (método LOCF) en un estudio de 24 semanas controlado con placebo sobre la monoterapia con FORXIGA® en pacientes con diabetes tipo 2 (grupo 1 tratado por la mañana)**



Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Otro estudio de 24 semanas sobre la monoterapia que comparó dosis de dapagliflozina de 1 mg y 2.5 mg y **FORXIGA®** de 5 mg de con un placebo, también reveló mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de los parámetros glucémicos y del peso.

Tratamiento combinado

Se investigó **FORXIGA®** como combinación inicial con metformina y en adición a metformina, sulfonilurea (glimepirida), metformina más una sulfonilúrea, insulina (con o sin otros antidiabéticos orales), sitagliptina (con o sin metformina), o saxagliptina más metformina, y como terapia de inicio concomitante con saxagliptina adicionada a metformina.

Adición de FORXIGA® al tratamiento con metformina

Se llevaron a cabo 4 estudios sobre la asociación de la dapagliflozina y la metformina. Dos de ellos evaluaron el tratamiento inicial con la asociación de **FORXIGA®** y metformina, uno evaluó el efecto de la adición de **FORXIGA®** en pacientes que ya estaban tomando metformina, y uno evaluó el efecto de la adición de **FORXIGA®** al tratamiento con la metformina comparada con una sulfonilurea adicionada a Metformina.

Tratamiento inicial con la asociación de FORXIGA® y metformina

Un total de 1236 pacientes no tratados anteriormente, con diabetes tipo 2 insuficientemente controlada (HbA1c $\geq$ 7.5% y $\leq$ 12%), participaron en dos estudios controlados con un medicamento de referencia de 24 semanas de duración que evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento inicial con la asociación de 5 mg o 10 mg de **FORXIGA®** y una formulación de metformina de liberación prolongada (metformina XR).

En un estudio, después de un periodo de introducción de 1 semana, 638 pacientes se distribuyeron al azar entre tres grupos de tratamiento: **FORXIGA®** 10 mg + metformina XR (hasta 2000 mg al día), **FORXIGA®** 10 mg + placebo, o metformina XR (hasta 2000 mg al día) + placebo. Se aumentó progresivamente la dosis de metformina XR por incrementos semanales de 500 mg en función de la tolerabilidad, alcanzando una mediana de 2000 mg.

La asociación de **FORXIGA®** 10 mg + metformina XR produjo mejorías significativas de la HbA1c y la GPA con respecto a cualquiera de las monoterapias, y reducciones significativas del peso corporal frente al tratamiento con la metformina XR sola (Tabla 3, Figuras 3 y 4). La monoterapia con 10 mg de **FORXIGA®** también produjo mejorías significativas de la GPA y reducciones significativas del peso corporal frente a la metformina XR sola, y la reducción de la HbA1c no fue inferior a la obtenida con la metformina XR en monoterapia. La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico durante el periodo terapéutico con un diseño doble ciego de 24 semanas (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

tratado con metformina XR + placebo (13.5%) que en los grupos tratados con **FORXIGA®** 10 mg + placebo (7.8%) y con **FORXIGA®** 10 mg + metformina XR (1.4%).

Tabla 3. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con un medicamento de referencia sobre el tratamiento inicial con una asociación de FORXIGA® y metformina XR

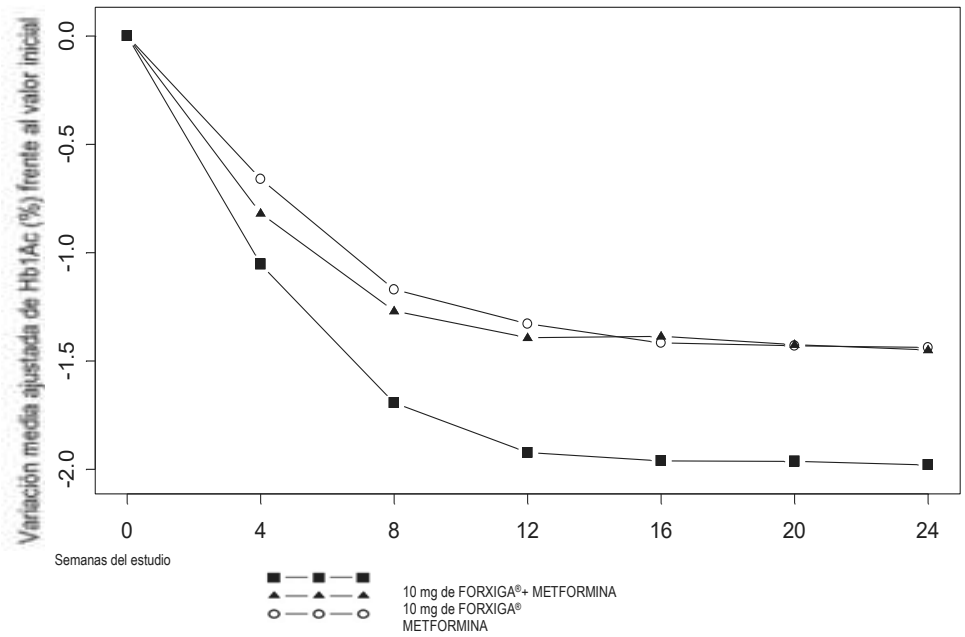
Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg + metformina XR** **N=211**[†]	**FORXIGA® 10 mg** **N=219**[†]	**Metformina XR** **N=208**[†]
HbA1c (%)			
Valor inicial (media)	9.10	9.03	9.03
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−1.98	−1.45	−1.44
Diferencia con respecto a **FORXIGA®** (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.53[§] (−0.74, −0.32)		
Diferencia con respecto a metformina XR (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.54[§] (−0.75, −0.33)	−0.01[¶] (−0.22, 0.20)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	46.6%[#]	31.7%	35.2%
Variación de HbA1c frente al valor inicial en pacientes con una HbA1c inicial ≥ 9% (media ajustada[‡])	−2.59[#]	−2.14	−2.05
Glucemia en ayunas (mg/dl)			
Valor inicial (media)	189.6	197.5	189.9
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−60.4	−46.4	−34.8
Diferencia con respecto a **FORXIGA®** (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−13.9[§] (−20.9, −7.0)		
Diferencia con respecto a metformina XR (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−25.5[§] (−32.6, −18.5)	−11.6[¶] (−18.6, −4.6)	
Peso corporal (kg)			
Valor inicial (media)	88.56	88.53	87.24
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−3.33	−2.73	−1.36
Diferencia con respecto a metformina XR (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−1.97[§] (−2.64, −1.30)	−1.37[§] (−2.03, −0.71)	

* LOCF: análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados).
† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$.
¶ No inferioridad frente a metformina XR.
# $p < 0.05$.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

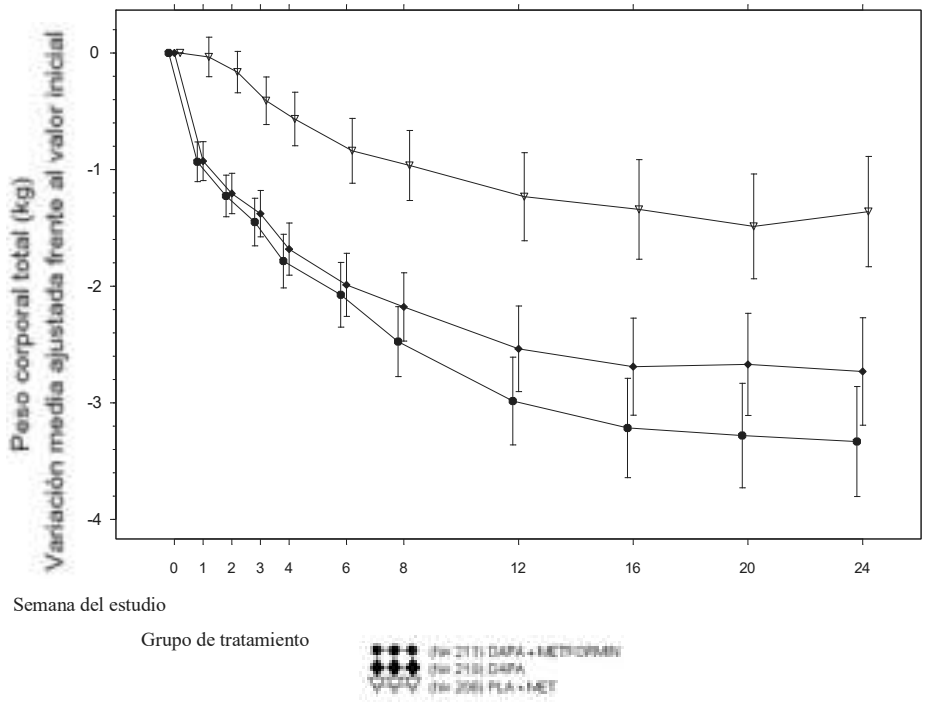
Figura 3. Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo (método LOCF) en un estudio de 24 semanas controlado con un medicamento de referencia sobre el tratamiento inicial con la asociación de FORXIGA® y metformina XR



Los valores indicados en el gráfico representan las variaciones medias ajustadas y los intervalos de confianza del 95% (únicamente de la semana 24) basados en el modelo ANCOVA y usando el método LOCF [: análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados].

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 4: **Variación media ajustada del peso corporal total (kg) frente al valor inicial en función del tiempo (método LOCFa) en un estudio de 24 semanas controlado con un medicamento de referencia sobre el tratamiento inicial con la asociación de FORXIGA® y metformina XR**



Tamaño del universo (método LOCF) por intervalo analítico

[a] LOCF [: análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados)].
Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Otro estudio de 24 semanas que evaluó la asociación de **FORXIGA®** 5 mg + metformina XR demostró mejorías de importancia clínica y estadísticamente significativas de los parámetros glucémicos frente a la monoterapia con 5 mg de **FORXIGA®** y a la monoterapia con metformina XR.

Adición de FORXIGA® al tratamiento con metformina

Un total de 546 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c $\geq 7\%$ y $\leq 10\%$) participaron en un estudio controlado con placebo de 24 semanas con un periodo de extensión de 78 semanas, controlado y con diseño ciego, que evaluó la asociación de **FORXIGA®** y metformina. En este estudio participaron pacientes tratados con una dosis de metformina de al menos 1500 mg al día que, al cabo de un periodo de introducción de 2 semanas con un diseño simple ciego durante el cual recibieron un placebo, fueron distribuidos al azar entre los siguientes grupos: dapagliflozina de 2.5 mg, FORXIGA ® de 5 mg o 10 mg o un placebo, además de la dosis de metformina que ya estaban tomando.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Al añadirse al tratamiento con metformina, **FORXIGA®** 10 mg produjo mejorías significativas de la HbA1c y la GPA y una reducción significativa en el peso corporal frente al placebo después de 24 semanas (Tabla 4). Después de 102 semanas, las variaciones medias ajustadas frente a los valores iniciales de la HbA1c (véase la Figura 5), la GPA y el peso corporal fueron de –0.78%, –24.5 mg/dl y –2.81 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con la asociación de **FORXIGA®** 10 mg + metformina, y de 0.02%, –10.4 mg/dl y –0.67 kg en los pacientes tratados con un placebo + metformina, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate (Figura 5). La proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico durante el periodo terapéutico de 24 semanas con un diseño doble ciego (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo placebo + metformina (15.0%) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg + metformina (4.4%). Después de 102 semanas (ajustado en función de la HbA1c inicial), la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo placebo + metformina (60.1%) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg + metformina (44.0%).

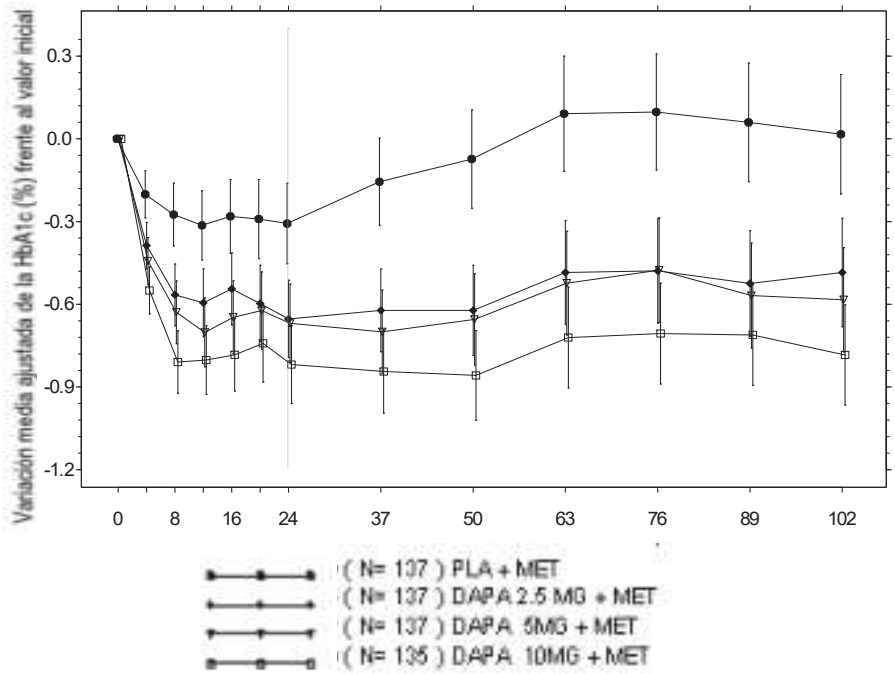
Tabla 4. Resultados obtenidos después de 24 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con placebo sobre la adición de FORXIGA® al tratamiento con metformina

Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg + metformina N=135**[†]	**Placebo + metformina N=137**[†]
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.92	8.11
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−0.84	−0.30
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.54[§] (−0.74, −0.34)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	40.6%[¶]	25.9%
Variación de HbA1c frente al valor inicial en pacientes con una HbA1c inicial ≥ 9% (media ajustada[‡])	−1.32[¶] (N=18)	−0.53 (N=22)
Glucemia en ayunas (mg/dl)		
Valor inicial (media)	156.0	165.6
Variación después de 24 semanas frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−23.5	−6.0
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−17.5[§] (−25.0, −10.0)	
Variación entre el valor inicial y el valor medido en la semana 1 (media ajustada[‡])	−16.5[§] (N=115)	1.2 (N=126)
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	86.28	87.74
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−2.86	−0.89
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−1.97[§] (−2.63, −1.31)	

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

* LOCF: : análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados).
† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ p < 0.00001 frente a la asociación de placebo + metformina.
¶ p <0.05 frente a la asociación de placebo + metformina.

Figura 5: Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 102 semanas controlado con placebo sobre la asociación de FORXIGA® y metformina (análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate)



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Estudio controlado con la glipizida sobre la adición de FORXIGA® al tratamiento con metformina

Un total de 816 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c > 6.5% y ≤ 10%) fueron aleatorizados en un estudio de no inferioridad de 52 semanas, controlado con la glipizida y con un periodo de extensión de 156 semanas, que evaluó la adición de **FORXIGA®** al tratamiento con metformina. Los pacientes, que estaban recibiendo una dosis de metformina de al menos 1500 mg al día fueron distribuidos al azar, al cabo de un periodo de introducción de 2 semanas con placebo, entre el tratamiento con la glipizida o con 5 mg o 2.5 mg de dapagliflozina, aumentando progresivamente la dosis durante 18 semanas hasta que se alcanzara un efecto óptimo en la glucemia (GPA < 110

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

mg/dl, < 6.1 mmol/l)) o bien la dosis máxima (20 mg de glipizida y 10 mg de **FORXIGA®**), en función de la tolerabilidad. Posteriormente se mantuvieron dosis constantes, salvo en los casos de ajuste a la baja para la prevención de la hipoglucemia. En este estudio no estuvo disponible el rescate por falta de control glucémico hasta la semana 104, pero lo estuvo entre las semanas 105 y 208.

Al final del periodo de ajuste de la dosis, el 87% de los pacientes tratados con **FORXIGA®** habían alcanzado la dosis máxima (10 mg) frente al 73% de aquellos tratados con la glipizida (20 mg). **FORXIGA®** produjo una reducción media de la HbA1c entre el valor inicial y la semana 52 similar a la que se consiguió con la glipizida, lo cual demostró la no inferioridad (Tabla 5). El tratamiento con **FORXIGA®** produjo una reducción media significativa del peso corporal entre el valor inicial y la semana 52, mientras que en el grupo de la glipizida se registró un aumento medio del peso corporal.

En la semana 104 y 208, el cambio de la media ajustada respecto al valor basal en HbA1c fue -0.32% y -0.10% y el cambio en el peso corporal fue -3.70 kg y -3.95 kg respectivamente para los pacientes tratados con **FORXIGA®**, y el cambio de la media ajustada respecto al valor basal en HbA1c fue -0.14% y 0.20%, respectivamente, el cambio en el peso corporal fue 1.36 kg y 1.12 kg, respectivamente para pacientes tratados con glipizida, con base en el análisis de medidas longitudinales repetidas, (Figuras 6 y 7). El porcentaje de pacientes que alcanzaron una pérdida de peso ≥5% (ajustado) en la semana 104 y 208 fue 23.8% y 51.0% respectivamente, para pacientes tratados con **FORXIGA®** y 9.9% y 1.8% respectivamente para pacientes tratados con glipizida.

Hacia las semanas 52, 104, and 208, la proporción de pacientes que fueron suspendidos o rescatados debido a la falta de control glucémico (ajustado para el valor basal de HbA1c) fue superior con glipizida más metformina (3.6%, 21.6% y 44.9% respectivamente) que con **FORXIGA®** más metformina (0.2%, 14.5% y 39.4% respectivamente). A la semana 52, 104 y 208 respectivamente, una proporción significativamente menor de pacientes tratados con **FORXIGA®** (3.5%, 4.3% y 5.0%) experimentaron por lo menos un evento de hipoglucemia, en comparación con glipizida (40.8%, 47.0% y 50.0%).

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

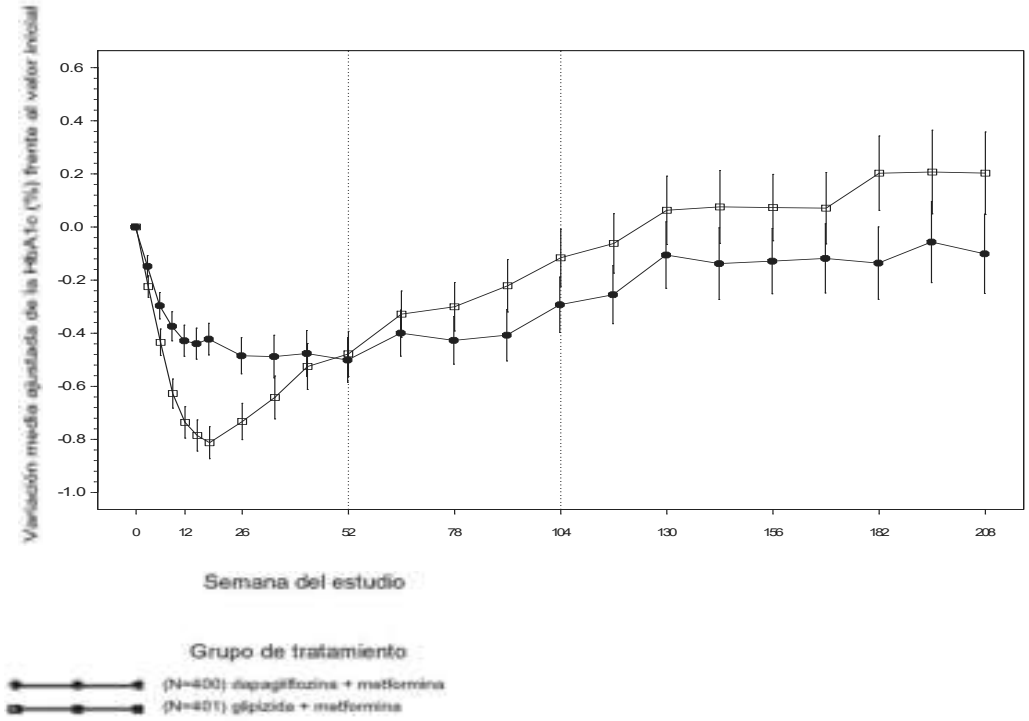
Tabla 5. Resultados obtenidos después de 52 semanas (método LOCF*) en un estudio controlado con un medicamento de referencia que comparó la adición de FORXIGA® o de glipizida al tratamiento con metformina

Parámetro de eficacia	**FORXIGA® + metformina N=400†**	**Glipizida + metformina N=401†**
HbA1c (%)		
Valor inicial (media)	7.69	7.74
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.52	−0.52
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina (media ajustada‡) (IC del 95%)	0.00§ (−0.11, 0.11)	
Peso corporal (kg)		
Valor inicial (media)	88.44	87.60
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−3.22	1.44
Diferencia con respecto a la asociación de glipizida + metformina (media ajustada‡) (IC del 95%)	−4.65¶ (−5.14, −4.17)	
Porcentaje de pacientes con una pérdida de peso >5% (valor ajustado) (IC del 95%)	33.3%¶ (28.7, 37.9)	2.5% (1.0, 4.0)

* LOCF: método de análisis de la última observación realizada.
† Pacientes aleatorizados y tratados que fueron objeto de una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ No inferioridad frente a la asociación de glipizida + metformina.
¶ $p < 0.0001$

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

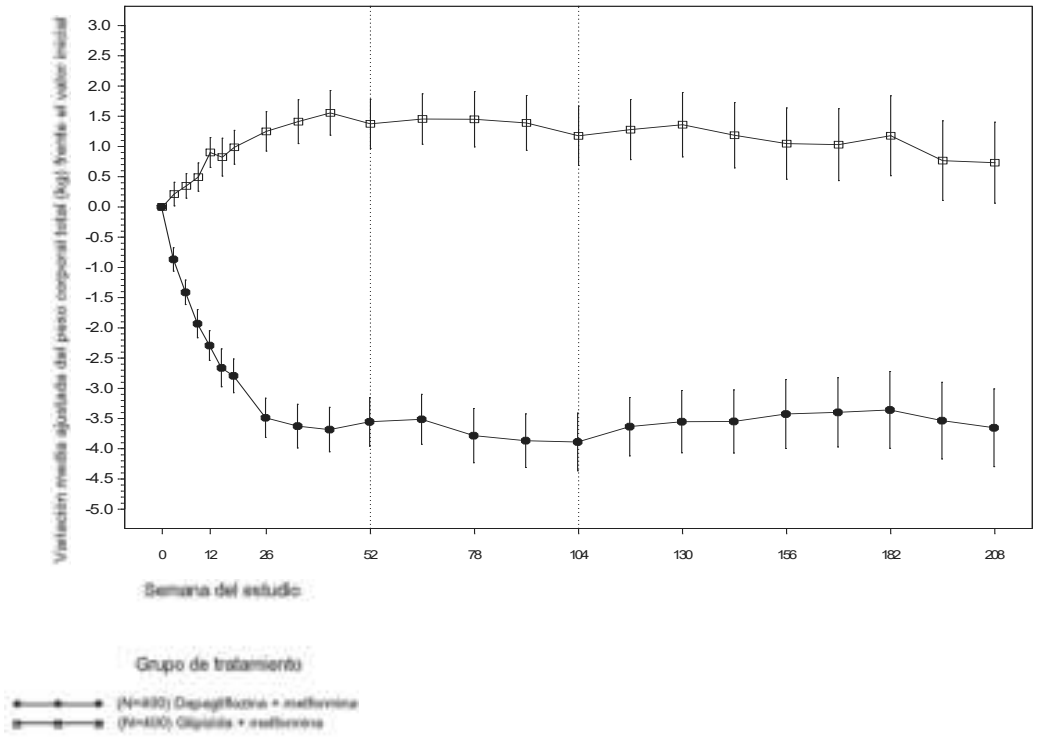
Figura 6: **Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 208 semanas controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de FORXIGA® o glipizida al tratamiento con metformina (análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate).**



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 7: **Variación media ajustada del peso corporal (Kg) frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 208 semanas controlado con un fármaco de referencia que comparó la adición de FORXIGA® o glipizida al tratamiento con metformina (análisis longitudinal de mediciones repetidas, excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate).**



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Adición al tratamiento con otros antidiabéticos orales

Adición de FORXIGA® al tratamiento con una sulfonilurea

Un total de 597 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c ≥ 7% y ≤ 10%) fueron aleatorizados en este estudio controlado con placebo de 24 semanas con una extensión de 24 semanas, que evaluó la asociación de **FORXIGA®** y glimepirida (una sulfonilurea).

Los pacientes recibieron al menos la mitad de la dosis máxima recomendada de glimepirida en monoterapia (4 mg) durante un periodo de introducción de al menos 8 semanas antes de ser distribuidos al azar entre los siguientes grupos: dapagliflozina de 2.5 mg de dapagliflozina, FORXIGA ® de 5 mg o 10 mg o un placebo, además de 4 mg al día de glimepirida. Se

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

permitió reducir la dosis de glimepirida a 2 mg o incluso a 0 mg en caso de hipoglucemia durante el periodo terapéutico; en cambio, no se permitió aumentar la dosis de glimepirida.

La asociación de glimepirida y 10 mg de **FORXIGA®** produjo una mejoría significativa de la HbA1c, la GPA, la GPP de 2 horas y una reducción significativa en el peso corporal frente a la asociación de placebo + glimepirida después de 24 semanas (Tabla 7, Figura 8). Después de 48 semanas, las variaciones medias ajustadas de la HbA1c, la GPA y el peso corporal frente a los valores iniciales fueron de –0.73%, –28.8 mg/dl y –2.41 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg + glimepirida, y de –0.04%, 2.6 mg/dl y –0.77 kg en los pacientes tratados con placebo + glimepirida, basándose en el análisis longitudinal de mediciones repetidas y excluyendo los datos obtenidos después del tratamiento de rescate.

A semana 24, la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo del placebo + glimepirida (16.2%) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg + glimepirida (2.0%). Después de 48 semanas (ajustado en función de la HbA1c inicial), la proporción de pacientes que necesitaron un tratamiento de rescate fue mayor en el grupo tratado con placebo + glimepirida (52.1%) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg + glimepirida (18.4%).

Terapia de adición en combinación con metformina y una sulfonilurea

Un total de 218 pacientes con diabetes tipo 2 con control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7% y ≤10.5%) participaron en este estudio de 24 semanas controlado con placebo con un periodo de extensión de 28 semanas, para evaluar **FORXIGA®** en combinación con metformina y una sulfonilurea. Los pacientes con dosis estable de metformina (formulaciones de liberación inmediata o prolongada) ≥1500 mg/día más la dosis máxima tolerada, la cual debe ser al menos la mitad de la dosis máxima de una sulfonilurea, se aleatorizaron después de un periodo de inducción de 8 semanas a **FORXIGA®** 10 mg o placebo. No se permitió ajustar la dosis de **FORXIGA®** ni de metformina durante el periodo de 24 semanas de tratamiento. Se permitió el ajuste en la reducción de la dosis de sulfonilurea para prevenir hipoglucemia, pero no se permitió titular la dosis hacia arriba.

En la terapia de adición en combinación con metformina y una sulfonilurea, el tratamiento con **FORXIGA®** 10 mg proporcionó mejorías significativas en HbA1c y GPA, así como una reducción significativa en el peso corporal en comparación con placebo en la semana 24 (Tabla 6). También se observó una reducción significativa en la presión sanguínea sistólica en posición sentado en la semana 8, en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg en comparación con placebo. Los efectos en HbA1c, GPA y peso corporal observados en la semana 24 se mantuvieron en la semana 52.

A la semana 24, ningún paciente tratado con **FORXIGA®** 10 mg en combinación con metformina y una sulfonilurea y 10 pacientes (9.3%) tratados con placebo en combinación con metformina y una sulfonilurea fueron rescatados o suspendidos por falta de control glucémico (ajustado para el valor basal de HbA1c). Para la semana 52 (valor basal ajustado de HbA1c) más pacientes con placebo combinado con metformina y una sulfonilurea (42.7%) requirieron rescate por falta de control glucémico que pacientes con **FORXIGA®** (10.1%). Ningún paciente con medicamento fue retirado del estudio por falta de control glucémico.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Adición de terapia combinada con una tiazolidinediona

Un total de 420 pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7% y ≤10.5%) participó en un estudio de 24 semanas, controlado con placebo, con un período de extensión de 24 semanas, para evaluar a FORXIGA en combinación con solo pioglitazona (una tiazolidinediona). Se aleatorizaron pacientes que estaban recibiendo una dosis estable de 45 mg/día (o 30 mg/día, si no toleraban la dosis de 45 mg/día) de pioglitazona por 12 semanas, después de un período de inducción de 2 semanas, a recibir 5 mg o 10 mg de FORXIGA o placebo adicionado a su dosis actual de pioglitazona. Durante el estudio no se permitió titulación de la dosis de FORXIGA o de pioglitazona.

Combinado con pioglitazona, el tratamiento con FORXIGA 10 mg proporcionó mejorías significativas de la HbA1c, PPG a las 2 horas, FPG, proporción de pacientes que lograron una HbA1c <7%, y reducción significativa del peso corporal, en comparación con los grupos que recibieron tratamiento con placebo más pioglitazona (Tabla 6, Figura 9) a la Semana 24. El tratamiento con FORXIGA 10 mg más pioglitazona también condujo a una reducción significativa de la circunferencia de la cintura comparado con el grupo que recibió placebo más pioglitazona. A la Semana 48, el promedio de cambio ajustado desde el nivel inicial en la HbA1c, FPG, y peso corporal fue de −1,21%, −33,1 mg/dL, y 0,69 kg, respectivamente para pacientes tratados con FORXIGA 10 mg más pioglitazona, y −0,54%, −13,1 mg/dL, y 2,99 kg para los pacientes tratados con placebo, según el análisis de mediciones longitudinales repetidas, excluyendo datos posteriores a tratamiento de rescate.

La proporción de pacientes que recibió tratamiento de rescate o descontinuó por ausencia de control glucémico (ajustado para HbA1c inicial) fue mayor en el grupo placebo más pioglitazona (11,6%) que en el grupo tratado con FORXIGA 10 mg más pioglitazona (3,7%) a la Semana 24. En la Semana 48 (ajustada para el nivel inicial), más pacientes tratados con placebo más pioglitazona (33,8%) requirieron terapia de rescate que los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg más pioglitazona (11,8%).

Adición de FORXIGA® al tratamiento con insulina

Un total de 808 pacientes con diabetes tipo 2 y un control glucémico insuficiente (HbA1c ≥ 7.5% y ≤ 10.5%) fueron aleatorizados en un estudio controlado con placebo de 24 semanas, con un periodo de extensión de 80 semanas, que evaluó la adición de **FORXIGA®** al tratamiento con insulina. Los pacientes que habían recibido un régimen estable con una dosis media de al menos 30 UI de insulina inyectable al día durante un periodo de al menos 8 semanas antes de su admisión en el estudio, y un máximo de dos antidiabéticos orales (ADO), incluida la metformina, fueron distribuidos al azar, al cabo de un periodo de introducción de 2 semanas, entre los siguientes grupos: dapagliflozina de 2.5 mg, **FORXIGA®** de 5 mg o 10 mg o un placebo, además de la dosis de insulina y, en su caso, de otros ADO que estaban tomando anteriormente. Se efectuó una estratificación basada en la presencia o ausencia de un tratamiento de base con ADO. El aumento o la reducción de la dosis de insulina durante el periodo terapéutico sólo se autorizó en los pacientes que no alcanzaron objetivos específicos en materia de control glucémico. No se permitieron modificaciones de la dosis del medicamento administrado con un diseño ciego ni de los

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

ADOs durante el periodo terapéutico, salvo una disminución de la dosis del ADO en caso de que surgieran problemas de hipoglucemia tras la interrupción del tratamiento con insulina.

En este estudio, el 50% de los pacientes recibían inicialmente una monoterapia con insulina, mientras que el 50% tomaban uno o dos ADOs además de la insulina. Después de 24 semanas, la dosis de 10 mg de **FORXIGA®** produjo una mejoría significativa de la HbA1c, y de la dosis media de insulina, y una significativa reducción del peso corporal frente al grupo tratado con placebo + insulina, al usar hasta dos ADOs o sin ellos (Tabla 6). El efecto de **FORXIGA®** en la HbA1c fue similar en los pacientes tratados con insulina sola o con insulina + ADO.

En las semanas 48 y 104, el cambio de media ajustada respecto al valor basal de HbA1c fue de -0.93% y -0.71%, los cambios en GPA fueron -21.5 mg/dL y -18.2 mg/dL y los cambios en peso corporal -1.79 kg y -1.97 kg, respectivamente, para pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg más insulina y el cambio de media ajustada respecto al valor basal en HbA1c fue -0.43% y -0.06%, los cambios en GPA fueron -4.4 mg/dL y -11.2 mg/dL y los cambios en peso corporal fueron -0.18 kg y 0.91 kg, respectivamente para pacientes tratados con placebo más insulina (ver Figura 9).

Después de 24 semanas, la proporción de pacientes que lograron reducir al menos un 10% su dosis de insulina fue mayor con 10 mg de **FORXIGA®** que con el placebo. La proporción de pacientes que necesitaron un aumento de la dosis de insulina o que abandonaron el estudio por la falta de control glucémico (tras un ajuste en función del valor inicial de HbA1c) fue mayor en el grupo tratado con placebo + insulina (29.2%) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg + insulina (9.7%). En las semanas 48 y 104, la dosis de insulina permaneció estable en los pacientes tratados con 10 mg de **FORXIGA®** con una dosis media de 76 UI al día, mientras que siguió aumentando (aumento medio de 10.5 UI y 18.3 IU, respectivamente frente al valor inicial) en los pacientes tratados con un placebo. Después de 48 y 104 semanas (ajustado en función de la HbA1c inicial), la proporción de pacientes que necesitaron un aumento de la dosis de insulina para mantener el control glucémico, o que suspendieron el tratamiento debido a la falta de control glucémico, fue mayor en los pacientes tratados con el placebo (42.8% y 50.4%, respectivamente) en comparación con los pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg (15.3% y 25.5%, respectivamente).

Tabla 6. Resultados obtenidos después de 24 semanas en los estudios controlados con placebo sobre la asociación de FORXIGA® y agentes antidiabéticos

Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg**	**Placebo**
Asociación con una sulfonilurea (glimepirida)		
Población por intención de tratar	N=151[†]	N=145[†]
HbA1c (%)*		
Valor inicial (media)	8.07	8.15
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−0.82	−0.13
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.68[§] (−0.86, −0.51)	
Porcentaje de pacientes que alcanzaron un valor de HbA1c <7% (tras un ajuste en función del valor inicial)	31.7%[§]	13.0%

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Glucemia en ayunas (mg/dL) *		
Valor inicial (media)	172.4	172.7
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−28.5	−2.0
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−26.5§ (−33.5, −19.5)	
Glucemia posprandial de 2 horas¶ (mg/dL)		
Valor inicial (media)	329.6	324.1
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	-60.6	-11.5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−49.1§ (−64.1, −34.1)	
Peso corporal (kg) *		
Valor inicial (media)	80.56	80.94
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−2.26	−0.72
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−1.54§ (−2.17, −0.92)	
En combinación con metformina y sulfonilurea		
Población de intención de tratamiento	N=108†	N=108†
HbA1c (%)‡‡		
Valor basal (media)	8.08	8.24
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	−0.86	−0.17
Diferencia respecto a placebo (media ajustada‡) (IC 95%)	−0.69§ (−0.89, −0.49)	
Porcentaje de pacientes que lograron HbA1c <7% ajustado para valor basal	31.8%§	11.1%
GPA (mg/dL)*		
Valor basal (media)	167.4	180.3
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	−34.2	−0.8
Diferencia respecto a placebo (media ajustada‡) (IC 95%)	−33.5§ (−43.1, −23.8)	
Peso corporal (kg)*		
Valor basal (media)	88.57	90.07
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	−2.65	−0.58
Diferencia respecto a placebo (media ajustada‡) (IC 95%)	−2.07§ (−2.79, −1.35)	
Presión arterial sistólica en posición sentada en la semana 8 (mmHg)*		
Valor basal (media)	134.7	136.3
Cambio respecto al valor basal (media ajustada‡)	−4.0	−0.3
Diferencia respecto a placebo (media ajustada‡) (IC 95%)	−3.8** (−7.1, −0.5)	

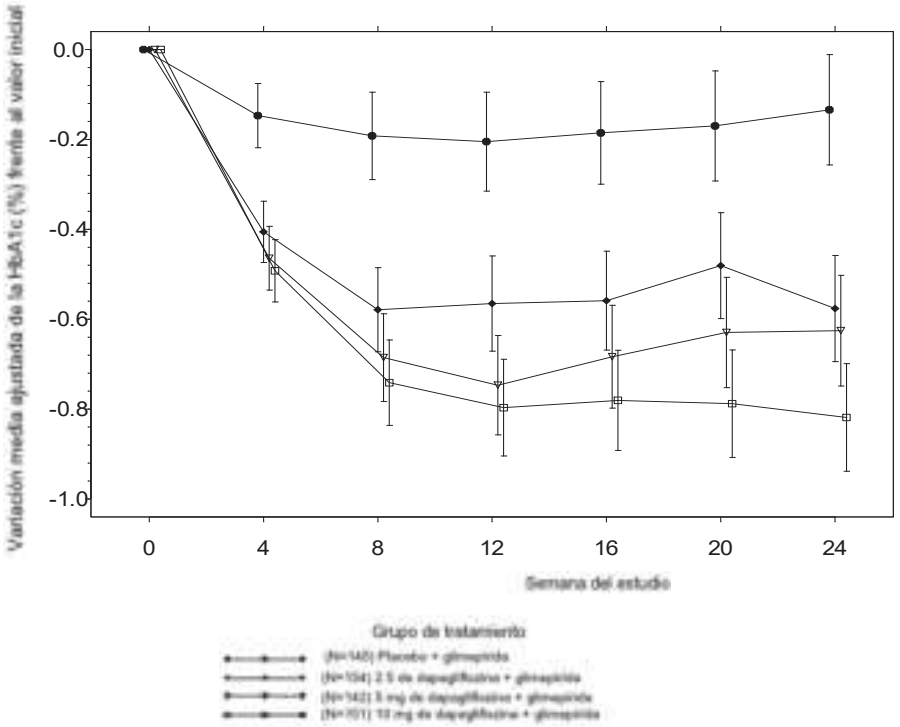
Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Asociación con insulina y hasta 2 antidiabéticos orales o sin ellos		
Población de intención de tratar	N=194[†]	N=193[†]
HbA1c (%)*		
Valor inicial (media)	8.58	8.46
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−0.90	−0.30
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.60[§] (−0.74, −0.45)	
Dosis diaria media de insulina (UI)[††]		
Valor inicial (media)	77.96	73.96
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−1.16	5.08
Diferencia con respecto al placebo (IC del 95%)	−6.23[§] (−8.84, −3.63)	
Porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción de al menos un 10% de la dosis diaria media de insulina (tras un ajuste en función del valor inicial)	19.6%**	11.0%
Glucemia en ayunas (mg/dL)*		
Valor inicial (media)	173.7	170.0
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−21.7	3.3
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−25.0[§] (−34.3, −15.8)	
Peso corporal (kg) *		
Valor inicial (media)	94.63	94.21
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−1.67	0.02
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−1.68[§] (−2.19, −1.18)	

* LOCF: método de análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados).
† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$ frente al placebo.
¶ Glucemia posprandial de 2 horas en respuesta a una prueba de tolerancia a 75 mg de glucosa oral.
† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron al menos una dosis del medicamento en investigación durante el periodo con un diseño doble ciego a corto plazo.
** $p < 0.05$ frente al placebo.
†† LOCF: análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados).

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

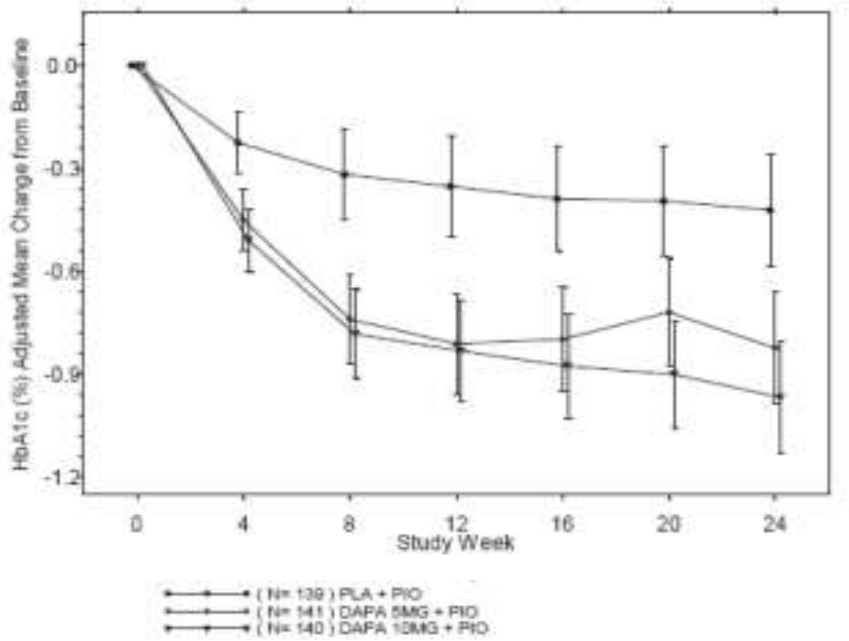
Figura 8: **Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo (LOCF) en un estudio de 24 semanas controlado con placebo sobre la adición de FORXIGA® al tratamiento con una sulfonilurea (glimepirida).**



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

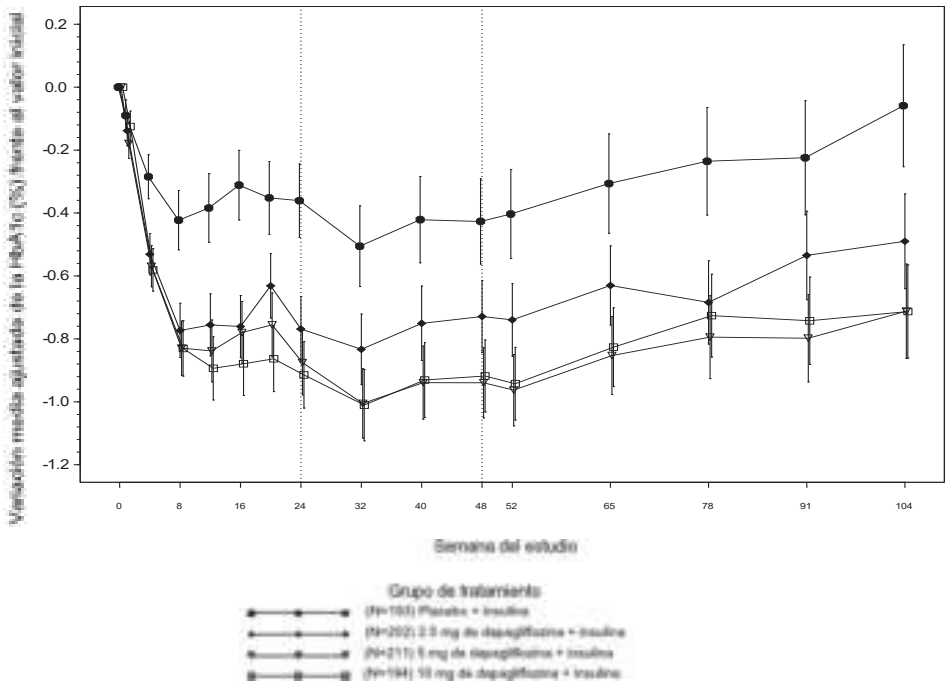
Figura 9 **Promedio del cambio ajustado de la HbA1c (%) desde el nivel inicial con el transcurso del tiempo (LOCF) en un estudio de 24 semanas controlado con placebo de FORXIGA en combinación con una tiazolidinediona (pioglitazona)**



Las barras de error representan intervalos de confianza de 95% para el promedio de cambio ajustado desde el nivel inicial.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 10: Variación media ajustada de la HbA1c (%) frente al valor inicial en función del tiempo en un estudio de 104 semanas controlado con placebo sobre la adición de FORXIGA® al tratamiento con insulina y hasta 2 antidiabéticos orales o sin ellos, excluyendo los datos obtenidos después del aumento de la dosis de insulina



Las barras de error representan los intervalos de confianza del 95% de la variación media ajustada frente al valor inicial.

Adición de FORXIGA® al tratamiento con sitagliptina sola o combinada con metformina

Un estudio controlado con placebo de 24 semanas y un periodo de extensión de 24 semanas incluyó un total de 452 pacientes con diabetes tipo 2 con un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7.0% y ≤10.0% en el momento de la aleatorización), no tratados anteriormente con antidiabéticos o que estaban recibiendo en el momento de su admisión un tratamiento con o sin metformina o con un inhibidor de la DPP4. Este estudio evaluó la adición de **FORXIGA®** al tratamiento con sitagliptina (un inhibidor de la DPP4), sola o combinada con metformina.

Los pacientes elegibles fueron estratificados en función de si ya estaban recibiendo o no metformina (≥1500 mg al día) y, dentro de cada estrato, fueron aleatorizados a un tratamiento con 10 mg de **FORXIGA®** + 100 mg de sitagliptina una vez al día o bien a un tratamiento con un placebo + 100 mg de sitagliptina una vez al día. Las variables se analizaron comparando 10 mg de **FORXIGA®** frente al placebo considerando la totalidad del grupo estudiado (sitagliptina con o sin metformina) y considerando cada estrato (sitagliptina sola o sitagliptina con metformina). El 37% de los pacientes no habían recibido un tratamiento

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

antidiabético anteriormente, el 32% estaban recibiendo metformina sola, el 13% un inhibidor de la DPP4 solo y el 18% un inhibidor de la DPP4 + metformina. No se permitió modificar la dosis de **FORXIGA®**, sitagliptina o metformina durante este estudio.

En asociación con la sitagliptina (con o sin metformina), el tratamiento con 10 mg de **FORXIGA®** produjo en la semana 24 mejoras significativas de la HbA1c, de la HbA1c en pacientes con valores iniciales ≥8%, y de la GPA y una reducción significativa del peso corporal frente al grupo que recibió un placebo + sitagliptina (con o sin metformina) (Tabla 7). Estas mejoras también ser observaron en el estrato de pacientes que recibieron 10 mg de **FORXIGA®** + sitagliptina sola (n=110) frente al grupo tratado con placebo + sitagliptina sola (n=111), y en el estrato que recibió 10 mg de **FORXIGA®** + sitagliptina y metformina (n=113) frente al grupo placebo + sitagliptina con metformina (n=113) (Tabla 7).

En la semana 48, la variación media ajustada con respecto al valor inicial de la HbA1c, de la HbA1c en pacientes con valores iniciales ≥8%, de la GPA, de la GPP y del peso corporal fueron −0.30%, −0.72%, −19.7 mg/dl, −43.0 mg/dl and −2.03 kg, respectivamente, en los pacientes tratados con 10 mg de **FORXIGA®** + sitagliptina con o sin metformina, y de 0.38%, 0.26%, 13.5 mg/dl,−12.1 mg/dl y 0.18 kg en aquellos que recibieron el placebo + sitagliptina con o sin metformina, según el análisis longitudinal de mediciones repetidas que excluyó los datos obtenidos después del rescate. En la semana 48, en el estrato sin metformina, la variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial fue del 0.00% en los pacientes tratados con 10 mg de **FORXIGA®** + sitagliptina, frente al 0.85% con el placebo + sitagliptina. En el estrato con metformina, la variación media ajustada de la HbA1c frente al valor inicial fue de -0.44% en los tratados con 10 mg de **FORXIGA®** + sitagliptina frente al 0.15% con el placebo + sitagliptina, según el análisis longitudinal de mediciones repetidas que excluyó los datos posteriores al rescate.

En las semanas 24 y 48, la proporción de pacientes que recibieron un tratamiento de rescate o que suspendieron el tratamiento por un control glucémico deficiente (ajustado en función de la HbA1c inicial) fue mayor con la sitagliptina con o sin metformina (41.5% y 56.6%, respectivamente) que con **FORXIGA®** con o sin metformina (18.8% y 32.7%, respectivamente).

Tabla 7. Resultados de un estudio de 24 semanas controlado con placebo (método LOCF*) sobre la adición de FORXIGA® al tratamiento con sitagliptina, con o sin metformina (población total analizada y estratos con o sin metformina)

Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg + sitagliptina con o sin metformina**	**Placebo + sitagliptina con o sin metformina**	**FORXIGA® 10 mg + sitagliptina**	**Placebo + sitagliptina**	**FORXIGA® 10 mg + sitagliptina + metformina**	**Placebo + sitagliptina + metformina**
	N=223†	**N=224†**	**N=110†**	**N=111†**	**N=113†**	**N=113†**
HbA1c (%)						
Valor inicial (media)	7.90	7.97	7.99	8.07	7.80	7.87
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−0.45	0.04	−0.47	0.10	−0.43	−0.02

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.48§ (−0.62, −0.34)		−0.56§ (−0.79, −0.34)		−0.40§ (−0.58, −0.23)	
Variación de la HbA1c en pacientes con una HbA1c inicial ≥8% (media ajustada‡)	−0.80§ (N= 94)	0.03 (N= 99)	−0.81§	0.06	−0.79§	0.0
GPA (mg/dl)						
Valor inicial (media)	161.7	163.1	157.3	161.5	165.9	164.7
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−24.1	3.8	−22.0	4.6	−26.2	3.0
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−27.9§ (−34.5, −21.4)		−26.6§ (−36.3, −16.85)		−29.2§ (−38.0, −20.4)	
Peso corporal (kg)						
Valor inicial (media)	91.02	89.23	88.01	84.20	93.95	94.17
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−2.14	−0.26	−1.91	−0.06	−2.35	−0.47
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−1.89§ (−2.37, −1.40)		−1.85§ (−2.47, −1.23)		−1.87§ (−2.61, −1.13)	
PAS en posición sentada en la semana 8 en pacientes con una PAS inicial ≥130 mmHg						
Valor inicial (media)	140.5 (N=111)	139.3 (N=101)	138.5	137.9	141.9	140.3
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−6.0	−5.1	−6.6	−4.2	−5.3	−5.5
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−0.86 (−3.8, 2.0)		−2.4 (−6.4, 1.7)		0.2 (–3.85, 4.32)	
GPP después de 2 horas ¶ (mg/dl)						
Valor inicial (media)	227.8	226.3	225.3	231.2	230.2	221.0
Variación frente al valor inicial (media ajustada‡)	−47.7	−4.8	−46.3	−2.6	−48.9	−7.2
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada‡) (IC del 95%)	−42.9 (−52.1, −33.8)		−43.7 (−55.9, −31.5)		−41.6 (−55.4, −27.8)	
Pacientes con una disminución de la HbA1c ≥ 0.7% (ajustada, %)	35.4%	16.6%	42.8	17.2	28.0	16.0

* LOCF: análisis de la última observación realizada (antes del tratamiento de rescate en los pacientes rescatados).
† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$ frente al placebo.
¶ Glucemia posprandial de 2 horas en respuesta a una prueba de tolerancia a 75 mg de glucosa oral.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Inicio concomitante de Saxagliptina y FORXIGA® en pacientes controlados inadecuadamente con metformina

Un total de 534 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y control glicémico inadecuado con solo metformina (HbA1c≥8% y ≤12%), participaron en este ensayo de superioridad, de 24 semanas, aleatorizado, doble-ciego, controlado con comparador activo, para comparar la combinación de saxagliptina y **FORXIGA®** adicionados en forma concurrente a metformina, *versus* saxagliptina (inhibidor de DPP4) o **FORXIGA®** adicionado a metformina. Los pacientes fueron aleatorizados a uno de tres grupos de tratamiento doble-ciego para recibir saxagliptina 5 mg y **FORXIGA®** 10 mg, adicionados a metformina XR, saxagliptina 5 mg y placebo adicionados a metformina XR, o **FORXIGA®** 10 mg y placebo adicionado a metformina XR.

El grupo de combinación de saxagliptina y **FORXIGA®** alcanzó reducciones significativamente mayores en la HbA1c versus el grupo saxagliptina o el grupo **FORXIGA®** a las 24 semanas. Cuarenta y uno por ciento (41%) de pacientes en el grupo que recibió combinación de saxagliptina y **FORXIGA®** alcanzaron niveles de HbA1c inferiores a 7% comparados con 18% de pacientes en el grupo saxagliptina y 22% de pacientes en el grupo **FORXIGA®**.

Tabla 8: HbA1c a la semana 24 (LRM*) en el estudio controlado con activo que comparó la combinación de saxagliptina y FORXIGA® adicionados en forma concurrente a metformina, con saxagliptina o FORXIGA® adicionados en forma concurrente a metformina

Parámetro de eficacia	**Saxagliptina 5 mg + FORXIGA®10 mg + Metformina XR N=179†**	**Saxagliptina 5 mg + Metformina XR N=176†**	**FORXIGA®10 mg + Metformina XR N=179†**
HbA1c (%) a la semana 24 (LRM)*			
Nivel basal (media)	8.93	9.03	8.87
Cambio desde el nivel basal (media ajustada‡) (IC 95%) para el cambio de la media ajustada desde el nivel basal	−1.47 (−1.62, −1.31)	−0.88 (−1.03, −0.72)	−1.20 (−1.35, −1.04)
Diferencia con saxagliptina + metformina (media ajustada‡) (95% IC)	−0.59§ (−0.81, −0.37)	-	-
Diferencia con **FORXIGA®** + metformina (media ajustada‡) (IC 95%)	−0.27¶ (−0.48, −0.05)	-	-

* LRM = Mediciones longitudinales repetidas (*utilizando valores previos al rescate).*
† Pacientes aleatorizados y tratados, con medición de eficacia a nivel basal y al menos 1 post nivel basal.
‡ Media de los mínimos cuadrados ajustada para el valor a nivel basal.
§ Valor p<0.0001.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

¶ Valor p=0.0166.

La media ajustada del cambio en el peso corporal a las 24 semanas fue -2.05 kg (IC 95% [-2.52, -1.58]) en el grupo que recibió saxagliptina y **FORXIGA®** más metformina, y -2.39 kg (IC 95% [2.87, -1.91]) en el grupo **FORXIGA®** más metformina. El cambio de la media ajustada para el peso corporal en el grupo saxagliptina más metformina no tuvo cambio, 0.00 kg (IC 95% [-0.48, 0.49).

Terapia adyuvante con FORXIGA® en pacientes controlados inadecuadamente con saxagliptina más metformina.

Un estudio de 24 semanas, doble-ciego, placebo-controlado, comparó la adición secuencial de 10 mg de **FORXIGA®** a 5 mg de saxagliptina y metformina, con la adición de placebo a 5 mg de saxagliptina (inhibidor de DPP4) y metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y control glicémico inadecuado (HbA1c ≥7% y ≤10.5%). Trescientos veinte sujetos se aleatorizaron equitativamente al grupo de tratamiento con **FORXIGA®** adicionado a saxagliptina más metformina, o placebo más saxagliptina más metformina.

El grupo tratado con **FORXIGA®** adicionado secuencialmente a saxagliptina y metformina, logró reducciones mayores estadísticamente significativas (valor p <0.0001) en la HbA1c *versus* el grupo tratado con placebo adicionado secuencialmente a saxagliptina más metformina a las 24 semanas (véase Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de un estudio placebo-controlado de 24 semanas (LRM*) de FORXIGA® en combinación adicionada con saxagliptina y metformina

Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg + Saxagliptina 5 mg + Metformina (N=160)†**	**Placebo + Saxagliptina 5 mg + Metformina (N=160)†**
HbA1c (%) a la semana 24*		
Nivel basal (media)	8.24	8.16
Cambio desde el nivel basal (media ajustada‡)	−0.82	−0.10
(IC 95%)	(−0.96, 0.69)	(−0.24, 0.04)
Comparación de **FORXIGA®** adicionado a saxa + met *vs.* placebo + saxa + met: Media ajustada*	−0.72	
(IC 95%)	(−0.91, 0.53) §	
FPG (mg/dL)		
Nivel basal (media)	178.5	176.6

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Cambio desde el nivel basal (media ajustada‡)	−32.7		−5.3
(IC 95%)	(−38.3, −27.2)		(−11.1, 0.6)
(Comparación de **FORXIGA®** adicionado a saxa + met *vs.* placebo + saxa + met: Media ajustada*		−27.5	
(IC 95%)		(−35.4, −19.6) §	
PPG a las 2 horas¶ (mg/dL)			
Nivel basal (media)	239.8		241.3
Cambio desde el nivel basal (media ajustada‡)	−73.5		−38.0
(IC 95%)	(−81.5, −65.5)		(−46.1, −29.9)
Comparación de **FORXIGA®** adicionado a saxa + met *vs.* placebo + saxa + met: Media ajustada¶		−35.5§	
(IC 95%)		(−46.3, −24.7)	

* LRM = Mediciones longitudinales repetidas (utilizando valores previos al recate)
† Pacientes aleatorizados y tratados, con medición de eficacia en el nivel basal y al menos 1 post nivel basal.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada para el valor basal.
¶ LOCF: última observación llevada a cabo (previa a rescate para los pacientes que recibieron medicamento de rescate)
§ Valor p <0.0001 *versus* placebo.
saxa= saxagliptina; met=metformina

La proporción de pacientes que lograron HbA1< 7.0% a la semana 24, fue mayor en el grupo **FORXIGA®** más saxagliptina más metformina, 38.0% (IC 95% [30.9, 45.1]) comparados con el grupo placebo más saxagliptina más metformina, 12.4% (IC 95% [7.0, 17.9]).

Los cambios ajustados desde el nivel basal a la Semana 24 en el peso corporal fueron -1.91 kg (IC 95% [2.34, 1.48]) en el grupo **FORXIGA®** más saxagliptina más metformina, y -0.41 kg (IC 95% [−0.86, −0.04]), en el grupo placebo más saxagliptina más metformina.

Los efectos en la HbA1c, FPG y peso corporal observados a la Semana 24 se mantuvieron a la Semana 52. El cambio en la media ajustada desde el nivel basal en la HbA1c, FPG, y peso corporal fue −0.74% (IC 95% [−0.90, −0.57]), -26.8 mg/dL (IC 95% [-34.2, -19.4]) y –2.13 kg (IC 95% [-2.70, -1.56]), respectivamente, para pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg más saxagliptina con metformina, y 0.07% (IC 95% [−0.13, 0.27]), 10.2 mg/dL (IC 95%[1.6, 18.8]) y –0.37 kg (IC 95% [-1.01, 0.26]) para pacientes tratados con placebo más saxagliptina con metformina, según el análisis de las mediciones longitudinales repetidas, excluyendo los datos posteriores al rescate.

Inicio concomitante de FORXIGA y Exenatida de liberación prolongada en pacientes controlados inadecuadamente con metformina

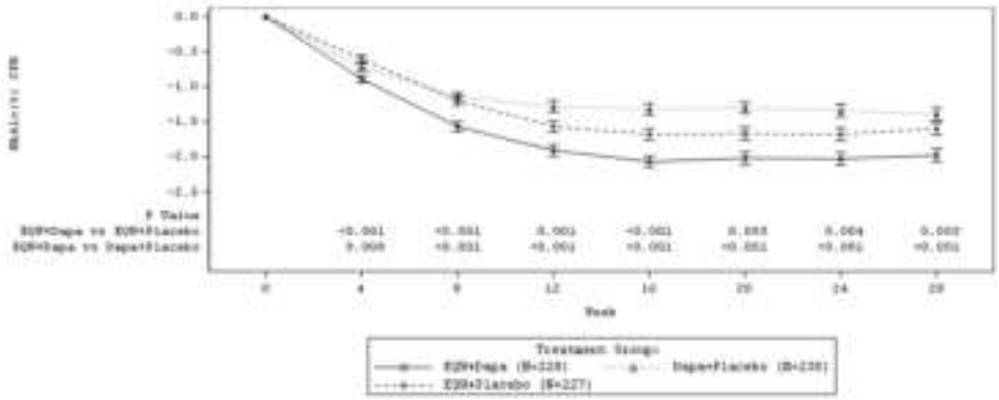
Un total de 694 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y control glicémico inadecuado (HbA1c ≥ 8.0 y ≤ 12.0%) que estaban recibiendo solo metformina (≥ 1,500 mg/día), participaron en este estudio aleatorizado de 28 semanas, doble ciego, controlado con fármaco

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

activo, para comparar el inicio concomitante de **FORXIGA**® 10 mg QD y exenatida 2 mg de liberación prolongada QW (agonista de receptor GLP-1), en un contexto de tratamiento con metformina, versus exenatida 2 mg de liberación prolongada QW sola y **FORXIGA**® 10 mg QD solo, al adicionarse a metformina. Después de un período de inducción de 1 semana con placebo, los pacientes se aleatorizaron equitativamente a uno de tres grupos de tratamiento doble ciego a recibir **FORXIGA®** 10 mg y exenatida de liberación prolongada, **FORXIGA®** 10 mg y placebo o exenatida de liberación prolongada y placebo. Durante el período de tratamiento, los pacientes continuaron recibiendo el mismo tipo y dosificación de metformina que recibían cuando ingresaron al estudio. La aleatorización fue estratificada según la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) inicial (< 9.0% o ≥ 9.0%).

El punto final primario fue el cambio en la HbA1c desde el nivel inicial hasta la Semana 28 (Figura 11). Comparado con FORXIGA 10 mg solo y con exenatida de liberación prolongada sola, el inicio concomitante de FORXIGA 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio como resultado reducciones estadísticamente significativas de la HbA1c desde el nivel inicial a la Semana 28 (Tabla 10).

Figura 11: Cambio en la HbA1c con el transcurso del tiempo, media (SE) de LS – período de tratamiento de 28 semanas (Set de análisis por intensión de tratar)



CFB=cambio desde el nivel inicial; EQW=exenatida 2 mg una vez a la semana; Dapa=dapagliflozina 10 mg QD. El nivel inicial se definió como Semana 0.

Tabla 10: Resultados de un estudio de 28 semanas controlado con fármaco activo, de FORXIGA 10 mg y Exenatida de liberación prolongada concomitantes adicionados a Metformina

Parámetro de eficacia	FORXIGA 10 mg QD + Exenatida 2 mg de liberación prolongada QW	FORXIGA 10 mg QD + Placebo QW	Exenatida 2 mg de liberación prolongada QW + Placebo QD
Población por intención de	**228**	**230**	**227**

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

tratar (N)			
HbA1c (%)			
Nivel inicial (media)	9.29	9.25	9.26
Cambio desde el nivel inicial[a]	-1.98	-1.39	-1.60
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. FORXIGA (IC 95%)	-0.59* (-0.84, -0.34)		
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. Exenatida de liberación prolongada QW (IC 95%)	-0.38** (-0.63, -0.13)		
Porcentaje de pacientes que lograron una HbA1c < 7.0%[b]	44.7%	19.1%	26.9%
Peso corporal (kg)			
Nivel inicial (media)	92.13	90.87	89.12
Cambio desde el nivel inicial[a]	-3.55	-2.22	-1.56
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. FORXIGA (IC 95%)	-1.33* (-2.12, -0.55)		
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. exenatida de liberación prolongada (IC 95%)	-2.00* (-2.79, -1.20)		
Proporción de pacientes que alcanzó una pérdida de peso ≥5.0%[b]	33.3%	20.0%	13.7%
Diferencia en la proporción de pacientes vs. FORXIGA (%)	13.3**		
Diferencia en la proporción de pacientes vs. exenatida de liberación prolongada (%)	19.7*		
FPG (mg/dL)			
Nivel inicial (media)	195.0	188.5	189.3
Cambio desde el nivel inicial[a]	-65.8	-49.2	-45.8
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. FORXIGA (IC 95%)	-16.64* (-24.39, -8.89)		
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. exenatida de liberación prolongada (IC 95%)	-20.08* (-27.95, -12.20)		

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

PPG a las 2 horas (mg/dL)			
Población con test alimentario normal (n)	198	199	188
Nivel inicial (media)	268.5	261.5	266.1
Cambio desde el nivel inicial[a]	-87.8	-61.1	-60.1
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. FORXIGA (IC 95%)	-26.78* (-36.78, -16.78)		
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. exenatida de liberación prolongada (IC 95%)	-27.74* (-37.89, -17.59)		
Presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg)			
Nivel inicial (media)	130.7	129.5	129.3
Cambio desde el nivel inicial[a]	-4.3	-1.8	-1.2
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. FORXIGA (IC 95%)	-2.4[#] (-4.5, -0.4)		
Diferencia media en el cambio desde el nivel inicial vs. exenatida de liberación prolongada (IC 95%)	-3.0** (-5.2, -0.9)		

QD=una vez al día, QW=una vez a la semana, N=número de pacientes en el grupo de tratamiento, IC=intervalo de confianza.

[a] Las medias de mínimos cuadrados (Medias LS) y la(s) diferencia(s) en el grupo de tratamiento del cambio desde los valores del nivel inicial a la Semana 28 son modelados utilizando un modelo mixto con mediciones repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA1c (<9.0% o ≥9.0%), semana, y tratamiento según la interacción semanal como factores fijos, y el valor inicial como una covariada.

[b] Las categorías se derivan de mediciones continuas. Todos los pacientes con datos faltantes de puntos finales son catalogados como no respondedores. La comparación del tratamiento se basa en un test de Cochrane-Mantel-Haenszel (CMH) estratificado según la HbA1c inicial (<9.0% o ≥9.0%). Los valores de P provienen de las estadísticas generales de asociación.

*p < 0.001.

**p < 0.01.

#p < 0.05.

Todos los valores de P son valores de p ajustados para multiplicidad.

Los análisis excluyen medidas de terapia post-rescate y post-descontinuación prematura del medicamento ensayo, excepto el análisis de presión arterial sistólica, que incluye medidas de terapia post-rescate, pero excluye datos post-descontinuación prematura del medicamento de ensayo.

El inicio concomitante de tratamiento con FORXIGA® 10 mg y exenatida de liberación prolongada dio como resultado una mayor proporción de pacientes que alcanzó una HbA1c

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

≤ 6.5% a la Semana 28 (30.3%), en comparación con FORXIGA® solo (10.4%) y exenatida de liberación prolongada sola (18.9%). La HbA1c media inicial fue de 9.3%.

Resultados cardiovasculares y renales

DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events [Efecto de Dapagliflozina sobre Eventos Cardiovasculares]), fue un estudio clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, que se llevó a cabo para determinar el efecto de FORXIGA comparado con placebo sobre los resultados CV y renales al adicionarse al tratamiento estándar del paciente. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 y al menos dos factores adicionales de riesgo CV (edad ≥55 años en hombres o ≥60 años en mujeres y uno o más de dislipidemia, hipertensión o consumo actual de tabaco) sin haber tenido un evento CV de base (prevención primaria) o enfermedad CV establecida (prevención secundaria. El estudio DECLARE fue diseñado para garantizar la inclusión de una población más amplia.

De 17.160 pacientes aleatorizados, 6.974 (40,6%) tenían enfermedad CV establecida y 10.186 (59,4%) no tenían enfermedad CV establecida. Se asignaron aleatoriamente 8.582 pacientes a recibir FORXIGA 10 mg y 8.578 a placebo y fueron seguidos durante un promedio de 4,2 años.

La edad promedio de la población del estudio fue de 63,9 años, 37,4% eran mujeres, 79,6% eran de raza blanca, 3,5% de raza negra o afroamericanos, y 13,4% asiáticos. En total, 22,4% habían tenido diabetes por ≤5 años, la duración media de la diabetes fue de 11,9 años. El promedio de HbA1c fue de 8,3% y el IMC fue de 32,1 kg/m^2.

En el nivel inicial, 10,0% de los pacientes tenían historia de insuficiencia cardíaca. La eGFR media fue de 85,2 mL/min/1,73 m^2, 7,4% de los pacientes tenían eGFR <60mL/min/1,73 m^2 y 30,3% de los pacientes tenían micro o macroalbuminuria (cociente albúmina/creatinina [UACR] ≥30 a ≤300 mg/g o >300 mg/g, respectivamente).

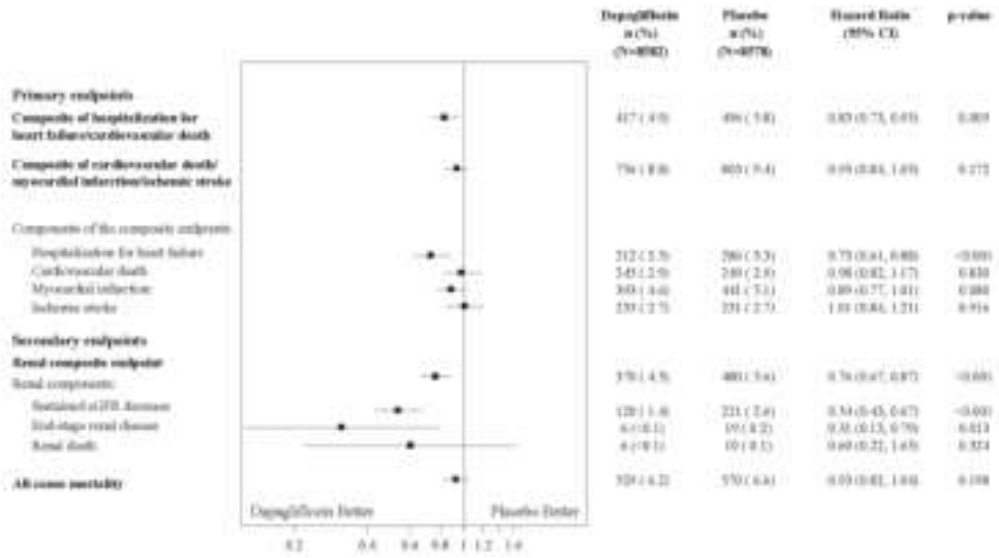
La mayoría de los pacientes (98,1%) usó uno o más medicamentos antidiabéticos inicialmente, 82,0% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con metformina, 40,9% con insulina, 42,7% con una sulfonilúrea, 16,8% con un inhibidor de DPP4, y 4,4% con un agonista de GLP-1.

Aproximadamente 81,3% de los pacientes fueron tratados con IECA o BRA, 75,0% con estatinas, 61,1% con terapia antiplaquetaria, 55,5% con ácido acetilsalicílico, 52,6% con betabloqueadores, 34,9% con calcioantagonistas, 22,0% con diuréticos tiazídicos y 10,5% con diuréticos de asa.

En las Figuras 12 y 13 se muestran los resultados de los desenlaces primarios y secundarios.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

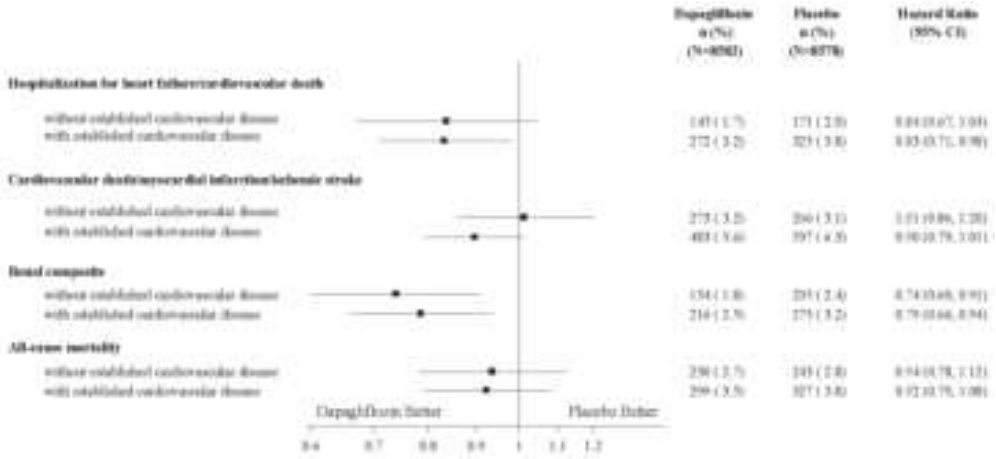
Figura 12 **Efectos del tratamiento para los puntos finales primarios compuestos y sus componentes, y los puntos finales secundarios y sus componentes**



Los valores p son bilaterales para los desenlaces finales primarios y valores p nominales para los puntos finales secundarios y componentes individuales. El tiempo hasta el primer evento se analizó en un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El número de primeros eventos para los componentes individuales el número real de primeros eventos para cada componente y no se suma al número de eventos en el puno final compuesto.
El punto final compuesto renal se define como reducción sostenida confirmada ≥40% de la eGFR hasta eGFR <60 mL/min/1,73m^2 y/o ESRD (diálisis ≥90 días o trasplante renal, eGFR sostenida confirmada <15 mL/min/1,73m^2) y/o muerte renal o CV.
CI=intervalo de confianza.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 13 Efectos del tratamiento para los puntos finales primarios y secundarios en pacientes con y sin enfermedad CV establecida



Desenlace final renal compuesto definido como: reducción sostenida confirmada ≥40% de la eGFR hasta eGFR <60 mL/min/1,73m^2 y/o ESRD (diálisis ≥90 días o trasplante renal, eGFR sostenida confirmada <15 mL/min/1,73m^2) y/o muerte renal o CV. El tiempo hasta el primer evento se analizó en un modelo de riesgos proporcionales de Cox.
CI=intervalo de confianza.

Insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular

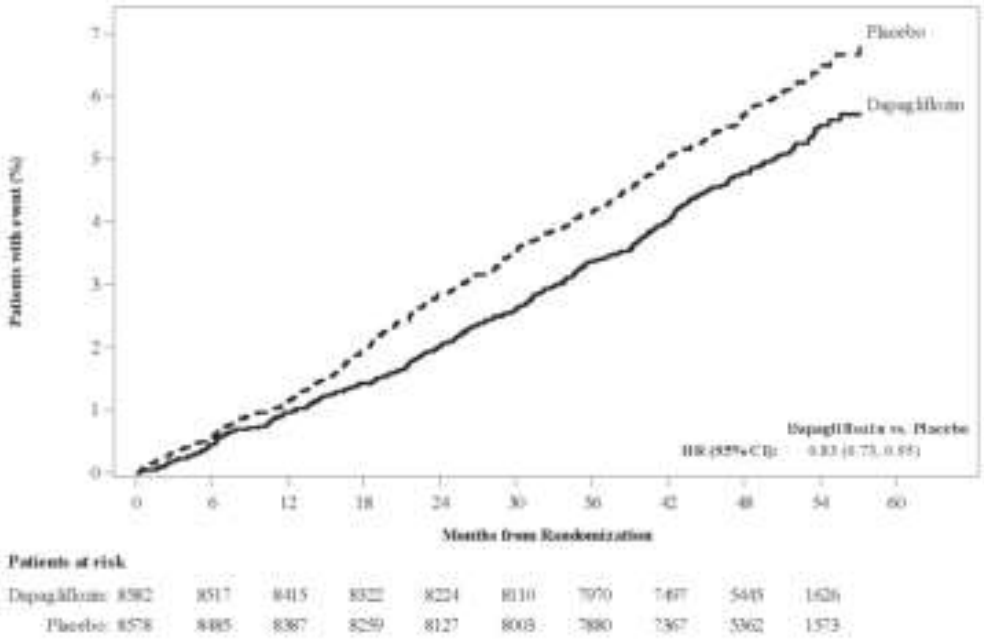
FORXIGA 10 mg fue superior al placebo para prevenir el desenlace primario compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV (HR 0,83 [CI 95% 0,73, 0,95]; p=0,005) (Figura 14).

Los análisis exploratorios de los componentes individuales sugieren que la diferencia en el efecto del tratamiento fue determinada por la hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR 0,73 [CI 95% 0,61, 0,88]) (Figura 12), sin una diferencia clara en la muerte CV (HR 0,98 [CI 95% 0,82 a 1,17]).

Se observó beneficio del tratamiento con FORXIGA sobre el placebo, en pacientes con y sin enfermedad CV establecida (Figura 13), con y sin insuficiencia cardíaca de base y fue constante en los subgrupos clave, incluyendo edad, sexo, función renal (eGFR), y región.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 14 Tiempo hasta la primera ocurrencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular



Pacientes en riesgo denota el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.
CI Intervalo de confianza, HR Índice de riesgo.

Eventos adversos cardiovasculares importantes

FORXIGA demostró seguridad cardiovascular (no inferioridad versus placebo para la combinación de muerte CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico [MACE]; p unilateral <0.001).

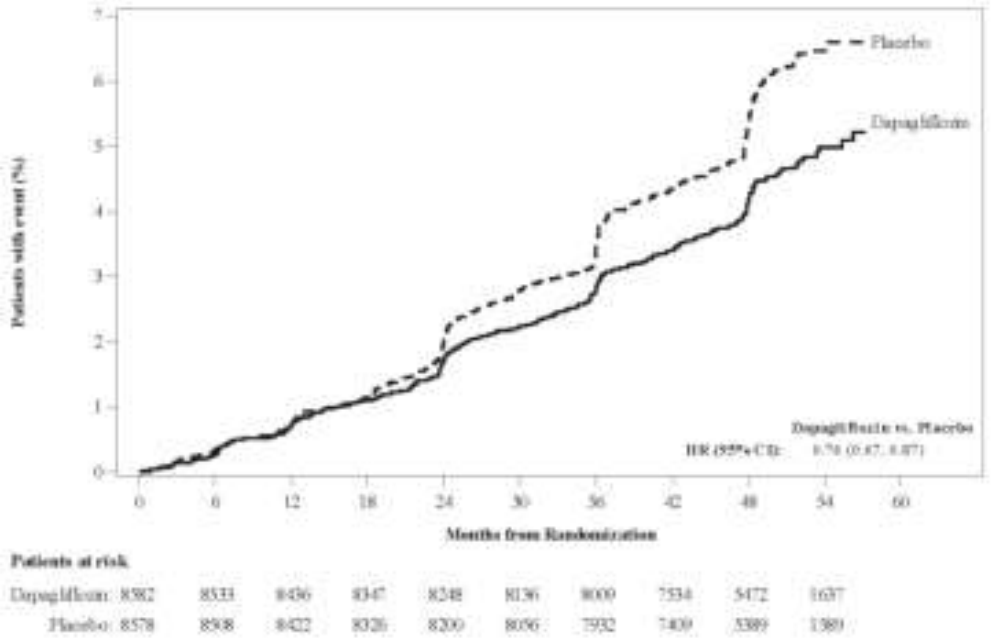
Se produjo un número menor de eventos de MACE en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo (HR 0.93 [CI 95% 0,84, 1,03]; p=0,172) (Figuras 12 y 13).

Nefropatía

FORXIGA redujo la incidencia de eventos de la combinación de reducción sostenida confirmada de la eGFR, ESRD, muerte renal o CV (HR 0,76 [CI 95% 0,67, 0,87]; p nominal <0.001, Figura 15). La diferencia entre los grupos fue determinada por reducciones en los eventos de componentes renales; reducción sostenida de la eGFR, ESRD y muerte renal (Figura 12), y se observó en pacientes con y sin enfermedad CV (Figura 13).

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Figura 15 Tiempo hasta la primera ocurrencia de reducción sostenida de la eGFR, ESRD, muerte renal o CV



Pacientes en riesgo denota el número de pacientes en riesgo al comienzo del período.
Desenlace final renal compuesto definido como reducción sostenida confirmada de eGFR ≥40% hasta eGFR <60 mL/min/1,73m^2 y/o ESRD y/o muerte renal o CV.
CI Intervalo de confianza; HR Índice de riesgo.

Al evaluar los componentes renales, hubo 127 y 238 eventos de nefropatía de aparición nueva o empeoramiento (reducción sostenida de la eGFR, ESRD o muerte renal) en pacientes de los grupos FORXIGA y placebo, respectivamente. El HR para el tiempo hasta aparición de nefropatía fue de 0,53 (CI 95% 0,43, 0,66) para FORXIGA versus placebo.

También se observaron efectos beneficiosos de FORXIGA sobre los resultados renales en lo referente a albuminuria, por ej.,

- En pacientes sin albuminuria preexistente, FORXIGA redujo la incidencia de albuminuria sostenida (UACR >30 mg/g) comparado con placebo (HR 0,79 [CI 95% 0,72, 0,87], p nominal<0,001).
- En pacientes sin macroalbuminuria preexistente, la aparición nueva de macroalbuminuria (UACR >300 mg/g) se redujo en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo (HR 0,54 [CI 95% 0,45, 0,65], p nominal<0.001).
- En pacientes con macroalbuminuria preexistente, la regresión de macroalbuminuria fue mayor en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo (HR 1.82 [CI 95% 1,51,

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

2,20], p nominal<0,001).

Se observó beneficio del tratamiento con FORXIGA por encima del placebo en pacientes con y sin daño renal existente.

Estudios complementarios

Absorciometría de rayos X de doble energía en pacientes diabéticos tipo 2

Debido al modo de acción de **FORXIGA®**, se llevó a cabo un estudio para evaluar la composición del organismo y la densidad mineral ósea en 182 pacientes con diabetes tipo 2. La adición de 10 mg de **FORXIGA®** al tratamiento con metformina durante un periodo de 24 semanas produjo mejorías significativas frente al placebo + metformina, respectivamente, del peso corporal (variación media con respecto al valor inicial: -2.96 kg frente a –0.88 kg), de la circunferencia de la cintura (variación media con respecto al valor inicial: –2.51 cm frente a –0.99 cm) y de la masa adiposa del organismo medida por DXA (variación media con respecto al valor inicial: –2.22 kg frente a –0.74 kg) en lugar de una pérdida de tejido magro o de líquidos. En un sub-estudio que incluyó análisis por RMN, el tratamiento con la asociación de **FORXIGA®** + metformina produjo una disminución numérica de la masa adiposa visceral frente al tratamiento con placebo + metformina (variación con respecto al valor inicial: –322.6 cm^3 frente a –8.7 cm^3). La semana 24 se analizó usando análisis de la última observación llevada a cabo (LOCF), incluyendo datos posteriores al recate.

A la semana 24, 2 pacientes (2.2%) en el grupo placebo más metformina y ningún paciente en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg más metformina fueron rescatados por ausencia de control glucémico.

A la semana 50 y semana 102, las mejorías se mantuvieron en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg adicionado a metformina comparado con el grupo que recibió placebo más metformina en cuanto al peso corporal (cambio en la media ajustada desde el nivel basal hasta la semana 50: −4.39 kg vs. −2.03 kg; cambio en la media ajustada desde el nivel basal hasta la semana 102: −4.54 kg vs. −2.12 kg), circunferencia de la cintura (cambio en la media ajustada desde el nivel basal hasta la semana 50: −5.0 cm vs. −3.0 cm; cambio en la media ajustada desde el nivel basal hasta la semana 102: −5.0 cm vs. −2.9 cm), y masa grasa corporal según lo medido por DXA a la semana 102 (cambio promedio desde el nivel basal: −2.80 kg vs. −1.46 kg), con base en el análisis de mediciones longitudinales repetidas incluyendo datos posteriores al rescate. En un sub-estudio de MRI a las semanas 50 y 102, el tratamiento con **FORXIGA®** más metformina mostró una reducción numérica en el tejido adiposo visceral comparado con el tratamiento con placebo más metformina (cambio en la media ajustada desde el nivel basal hasta la semana 50: −120.0 cm^3 vs. 61.5 cm^3; cambio en la media ajustada desde el nivel basal hasta la semana 102: −214.9 cm^3 vs. −22.3 cm^3).
La proporción de pacientes a la semana 50 (sin ajuste en función de la HbA1c inicial) y a la semana 102 (ajustado en función de la HbA1c inicial) que fueron rescatados o que descontinuaron por ausencia de control glucémico fue más alta en el grupo placebo más metformina (6.6% y 33.2%, respectivamente) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg más metformina (2.2% y 13.5%, respectivamente).

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

En una extensión de este estudio hasta la semana 50, ninguno de los grupos presentó variaciones de la densidad minera ósea de la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera total (el decrecimiento medio frente al valor inicial fue <0.5% en todas las zonas anatómicas). Tampoco hubo cambio en el IMC en ningún grupo de tratamiento hasta la semana 102 (reducción media desde el nivel basal para todas las regiones anatómicas <1.0%). No hubo cambios clínicamente representativos en los marcadores de resorción ósea o formación ósea.

Seguridad clínica

Depleción del volumen

Se reportaron eventos sugestivos de depleción del volumen (incluyendo reportes de deshidratación, hipovolemia, o hipotensión) en 1,1% y 0,7% de pacientes que recibieron FORXIGA 10 mg y placebo, respectivamente, en el conjunto de 13 estudios, controlados con placebo, a corto plazo. Ocurrieron eventos serios en ≤0,2% de pacientes en 21 estudios activos y controlados con placebo y que equilibraron entre FORXIGA® 10 mg y el comparador.

En el estudio de resultados CV, el número de pacientes con eventos sugestivos de depleción del volumen estuvo equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos FORXIGA y placebo, respectivamente. Se reportaron eventos adversos serios en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) el grupo FORXIGA y placebo, respectivamente. Generalmente, los eventos estuvieron equilibrados entre los grupos de tratamiento en los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial y uso de IECA /BRA. En todos los pacientes con eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 en el nivel inicial, hubo 19 eventos de SAEs sugestivos de depleción del volumen en el grupo FORXIGA y 13 eventos en el grupo placebo.

Hipoglicemia

En la Tabla 11 se muestra la incidencia de hipoglicemia tal como se observó en estudios clínicos controlados con dapagliflozina en diferentes combinaciones.

Tabla 11 Incidencia de hipoglicemia mayor[a] y menor [b]en estudios clínicos controlados

	Placebo/ Control activo	**FORXIGA 10 mg**
Estudio de resultados CV (exposición media 48 meses)		
Todos	**N=8569**	**N=8574**
Mayor [n(%)]	83 (1.0)	58 (0.7)
Pacientes tratados con insulina	**N=4606**	**N=4177**
Mayor [n(%)]	64 (1.4)	52 (1.2)
Pacientes tratados con una sulfonilúrea	**N=4521**	**N=4118**
Mayor [n(%)]	23 (0.5)	14 (0.3)
Monoterapia* (24 semanas)	**N=75**	**N=70**

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Tabla 11 Incidencia de hipoglicemia mayor[a] y menor [b]en estudios clínicos controlados

	Placebo/ Control activo	**FORXIGA 10 mg**
Mayor [n (%)]	0	0
Menor [n (%)]	0	0
Adición a metformina* (24 semanas)	**N=137**	**N=135**
Mayor [n (%)]	0	0
Menor [n (%)]	0	1 (0.7)
Control activo adicionado a metformina versus glipizida (52 semanas)	**N=408**	**N=406**
Mayor [n (%)]	3 (0.7)	0
Menor [n (%)]	147 (36.0)	7 (1.7)
Adición a glimepirida (24 semanas)	**N=146**	**N=151**
Mayor [n (%)]	0	0
Menor [n (%)]	3 (2.1)	9 (6.0)
Adición a metformina y una sulfonilúrea (24 semanas)	**N=109**	**N=109**
Mayor [n (%)]	0	0
Menor [n (%)]	4 (3.7)	14 (12.8)
Adición a pioglitazona (24 semanas)	**N=139**	**N=140**
Mayor [n (%)]	0	0
Menor [n (%)]	0	0
Adición a inhibidor de DPP4 (24 semanas)	**N=226**	**N=225**
Mayor [n (%)]	0	1 (0.4)
Menor [n (%)]	3 (1.3)	4 (1.8)
Adición a insulina con o sin otros OADs[c] (24 semanas)	**N=197**	**N=196**
Mayor [n (%)]	1 (0.5)	1 (0.5)
Menor [n (%)]	67 (34.0)	79 (40.3)

[a] Los episodios mayores de hipoglicemia fueron definidos como episodios sintomáticos que requirieron asistencia externa (de terceros) adebido a alteración severa de la consciencia o conducta con un valor capilar o plasmático de glucosa <54 mg/dL y pronta recuperación después de la administración de glucosa o glucagón.

[b] Los episodios menores de hipoglicemia se definieron como un episodio sintomático con una medición capilar o plasmática de glucosa <63 mg/dL independientemente de la necesidad de asistencia externa, o una medición capilar o plasmática de glucosa asintomática <63 mg/dL que no califica como episodio mayor.

[c] OAD = Terapia antidiábetica oral.

Eventos relacionados con función renal disminuida

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

En el conjunto de 13 estudios, controlados con placebo, a corto plazo, el promedio de niveles séricos de creatinina aumentó una pequeña cantidad a la semana 1 (cambio promedio desde el nivel inicial: 0,041 mg/dL FORXIGA 10 mg *versus* 0,008 mg/dL placebo) y disminuyó hacia el nivel inicial hacia la semana 24 (cambio promedio desde el nivel inicial: 0,019 mg/dL FORXIGA 10 mg *versus* 0,008 mg/dL placebo). No se produjeron cambios adicionales hasta la semana 102.

En el estudio de resultados CV, hubo menos pacientes con alteraciones de laboratorio marcadas de creatinina, depuración de creatinina, eGFR, y UACR en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo. Se reportaron menos eventos renales (por ej., depuración de creatinina disminuida, daño renal, creatinina sanguínea aumentada, y tasa de filtración glomerular disminuida) en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo: 422 (4,9%) y 526 (6,1%), respectivamente. Hubo menos pacientes con eventos reportados como lesión renal aguda en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo: 125 (1,5%) y 175 (2,0%), respectivamente. Hubo menos pacientes con SAEs de eventos renales en el grupo FORXIGA comparado con el grupo placebo: 80 (0,9%) y 136 (1,6%), respectivamente.

Hallazgos de laboratorio

Hematocrito

En el conjunto de 13 estudios controlados con placebo, se observaron incrementos en los valores promedio del hematocrito en pacientes tratados con FORXIGA, comenzando a la semana 1 y continuando hasta la semana 16, al observar el promedio de diferencia máxima desde el nivel inicial. A la semana 24, los cambios promedio desde el nivel inicial en el hematocrito fueron de 2,30% en el grupo FORXIGA 10 mg *versus* −0,33% en el grupo placebo. A la semana 102, los cambios promedio fueron 2,68% *versus* −0,46%, respectivamente. Hacia la semana 24, se reportaron valores del hematocrito >55% en 1,3% de los pacientes tratados con FORXIGA 10 mg *versus* 0,4% de pacientes tratados con placebo. Los resultados fueron similares durante la fase de corto plazo y la de largo plazo (la mayoría de pacientes fueron expuestos a tratamiento por más de un año).

Fósforo inorgánico sérico

En el conjunto de 13 estudios controlados con placebo, se reportaron incrementos desde el nivel inicial en el promedio de niveles séricos de fósforo a la semana 24 en pacientes tratados con FORXIGA 10 mg comparados con pacientes tratados con placebo (promedio de aumentos de 0,13 mg/dL *versus* −0,04 mg/dL, respectivamente). Se observaron resultados similares a la semana 102. Se reportaron mayores proporciones de pacientes con alteraciones de laboratorio marcadas de hiperfosfatemia (≥5.6 mg/dL si la edad era de 17-65 años o ≥5,1 mg/dL si la edad era ≥66 años) en el grupo FORXIGA 10 mg *versus* placebo a la semana 24 (1,7% *versus* 0,9%, respectivamente) y durante la fase a corto plazo más largo plazo (3,0% *versus* 1,6%, respectivamente). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Lípidos

En el conjunto de 13 estudios controlados con placebo, se reportaron pequeños cambios desde el nivel inicial en el promedio de valores lipídicos a la semana 24 en pacientes tratados con

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

FORXIGA 10 mg comparados con pacientes que recibieron placebo. El cambio promedio del porcentaje desde el nivel inicial a la semana 24 para FORXIGA 10 mg *versus* placebo, respectivamente, fue el siguiente: colesterol total, 2,5% *versus* 0,0%; colesterol HDL, 6,0% *versus* 2,7%; colesterol LDL, 2,9% *versus* −1,0%; triglicéridos, −2,7% *versus* −0,7%. El cambio promedio del porcentaje desde el nivel inicial a la semana 102 con FORXIGA 10 mg *versus* placebo, respectivamente, fue como se describe a continuación: colesterol total, 2,1% *versus* −1,5%; colesterol HDL, 6,6% *versus* 2,1%; colesterol LDL, 2,9% *versus* −2,2%; triglicéridos, −1,8% *versus* −1,8%. La proporción entre colesterol LDL y colesterol HDL disminuyó para ambos grupos de tratamiento a la semana 24.

En el estudio de resultados CV, no se observaron diferencias clínicas importantes en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL o triglicéridos.

Control glucémico en *poblaciones especiales*

Uso en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión

En dos estudios de 12 semanas, placebo-controlados, un total de 1062 pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión inadecuadamente controladas fueron tratados con **FORXIGA®** 10 mg o placebo. Fueron elegibles para estos estudios los pacientes con hipertensión inadecuadamente controlada (presión arterial sistólica en posición sentada ≥140 y <165 mmHg, presión arterial diastólica en posición sentada ≥85 y <105 mmHg, y una presión arterial media de 24 horas ≥130/80 mmHg) a pesar de tratamiento estable preexistente con un IECA o BRA (solo [Estudio 1] o en combinación con un antihipertensivo adicional [Estudio 2]), como también un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7.0% y ≤10.5%) a pesar de tratamiento estable preexistente con ADOs o insulina (solo o en combinación) previamente al ingresos. Durante los estudios, no se permitieron ajustes en los medicamentos antidiabéticos y antihipertensivos. A través de los 2 estudios, 527 pacientes fueron tratados con **FORXIGA®** 10 mg y 535 con placebo. Los pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg o placebo también recibieron los siguientes medicamentos para controlar la presión arterial, los cuales fueron equilibrados entre los grupos de tratamiento: IECAs (64%), BRAs (36%), diuréticos tiazídicos (16%), calcioantagonistas (9%), y betabloqueadores (6%).

A la semana 12 en ambos estudios, **FORXIGA®** 10 mg más el tratamiento usual proporcionaron mejoría significativa en la HbA1c y reducción significativa en la presión arterial sistólica en posición sentada comparados con placebo más tratamiento usual (véase Tabla 12). Se observaron reducciones consistentes en la presión arterial sistólica media de 24 horas ambulatoria en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg comparado con placebo. Se produjo una pequeña reducción en la presión arterial diastólica media en posición sentada en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg, que no fue estadísticamente significativa en comparación con el placebo.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Tabla 12: Resultados a la semana 12 en 2 estudios placebo-Controlados de FORXIGA® en pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión

	Estudio 1		**Estudio 2**	
Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg + tratamiento usual N=302**[†]	**Placebo + tratamiento usual N=311**[†]	**FORXIGA® 10 mg + tratamiento usual N=225**[†]	**Placebo + tratamiento usual N=224**[†]
HbA1c (%) (LRM)[*]				
Nivel basal (media)	8.1	8.0	8.1	8.0
Cambio desde el nivel basal (media ajustada[‡])	−0.6	−0.1	−0.6	0.0
Diferencia con el placebo (media ajustada[‡]) (CI 95%)	−0.5[§] (−0.6, −0.3)		−0.6[§] (−0.8, −0.5)	
Presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg) (LRM)[*]				
Nivel basal (media)	149.8	149.5	151.0	151.3
Cambio desde el nivel basal (media ajustada[‡])	−10.4	−7.3	−11.9	−7.6
Diferencia con el placebo (media ajustada[‡]) (CI 95%)	−3.1[¶] (−4.9, −1.2)		−4.3[¶] (−6.5, −2.0)	

* LRM: siglas en inglés para análisis de mediciones longitudinales repetidas.

† Todos los pacientes aleatorizados que tomaron por lo menos una dosis de medicamento doble-ciego del estudio durante el período doble-ciego, a corto plazo.

‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.

§ valor de p <0.0001.

¶ valor de p <0.05.

Uso en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular

En el marco de dos estudios controlados con placebo de 24 semanas de duración y periodos de extensión de 80 semanas, un total de 1887 pacientes con diabetes tipo 2 y afecciones cardiovasculares (CV) recibieron un tratamiento con 10 mg de **FORXIGA®** o un placebo.

En estos estudios participaron pacientes con una afección CV confirmada y un control glucémico inadecuado (HbA1c ≥7.0% y ≤10.0%), pese a un tratamiento estable con antidiabéticos orales (ADOs) o insulina (sola o combinada) antes de su admisión en el estudio. Los pacientes fueron estratificados en función de su edad (<65 o ≥65 años), del uso o no de insulina y del tiempo transcurrido desde el acontecimiento cardiovascular calificador más reciente (>1 año o <1 año antes de su admisión en el estudio). Sumando los dos estudios, 942 pacientes recibieron **FORXIGA®** 10 mg y 945 el placebo. El 96% de aquellos tratados con **FORXIGA®** en los dos estudios eran hipertensos en el momento de su admisión, la mayoría desde hace más de 10 años. El acontecimiento cardiovascular calificador más frecuente fue la cardiopatía coronaria (76%) o el accidente cerebrovascular (20%). Aproximadamente el 19% de los pacientes tomaban diuréticos de asa en el momento de la admisión y el 15% padecían insuficiencia cardiaca congestiva (el 2% de clase III según la

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

NYHA). Aproximadamente el 37% de los pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg también recibían una combinación de metformina + un antidiabético oral en el momento de su admisión (sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor de la DPP4 u otro antidiabético asociado o no con insulina), el 38% recibían insulina + al menos un antidiabético oral y el 18% solamente insulina.

En estos dos estudios, la adición de 10 mg de **FORXIGA®** al tratamiento antidiabético existente produjo una mejora significativa durante el periodo de 24 semanas de las covariables principales de HbA1c y beneficio clínico compuesto comparado con placebo. El beneficio clínico compuesto se definió como la proporción de pacientes con una disminución absoluta de la HbA1C del 0.5% frente al valor inicial, una pérdida relativa del peso corporal total de al menos el 3% frente al peso inicial, y una caída absoluta de al menos 3 mmHg de la presión arterial sistólica en posición sentada frente al valor inicial (Tabla 13). También se observaron reducciones significativas del peso corporal total y de la presión arterial sistólica en posición sentada en pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg en comparación con los pacientes tratados con placebo.

A la semana 52 y semana 104 del Estudio 1, el cambio en la media ajustada desde el nivel basal en la HbA1c, presión arterial sistólica en posición sentada, y cambio en el porcentaje ajustado desde el nivel basal en el peso corporal fueron de −0.44% and −0.41%, −3.40 mmHg y −2.64 mmHg, y −2.89% and −3.53%, respectivamente, para pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg más tratamiento usual, con base en el análisis de mediciones longitudinales repetidas. Las cifras correspondientes de pacientes tratados con placebo más tratamiento usual fueron de 0.22% y 0.50%, 0.18 mmHg y 1.54 mmHg, y −0.29% y −0.02%. A la semana 52 y semana 104, el porcentaje de beneficio clínico combinado fue todavía más alto en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg (6.6% y 3.8%) que en el grupo placebo (0.7% y 0.5%).

A la semana 24, semana 52, y semana 104 del Estudio 1, la proporción de pacientes que fueron rescatados por ausencia de control glucémico (ajustado en función de la HbA1c inicial) fue más alta en el grupo placebo más tratamiento usual (24.0%, 51.8%, y 57.3%, respectivamente) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg más tratamiento usual (7.924.6%, y 31.8%, respectivamente).

A la semana 52 y semana 104 del Estudio 2, el cambio en la media ajustada desde el nivel basal en la HbA1c, presión arterial sistólica en posición sentada, y cambio en el porcentaje ajustado desde el nivel basal en el peso corporal fueron de −0.47% y −0.37%, −3.56 mmHg y −1.96 mmHg, y −3.20% y −3.51%, respectivamente, para pacientes tratados con **FORXIGA®** 10 mg más tratamiento usual, con base en el análisis de mediciones longitudinales repetidas. Las cifras correspondientes de pacientes tratados con placebo más tratamiento usual fueron de 0.03% y −0.18%, −0.91 mmHg y −0.37 mmHg, y −1.12% y −0.65%. A la semana 52 y semana 104, el porcentaje de beneficio clínico combinado fue todavía más alto en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg (10.6% y 4.2%) que en el grupo placebo (3.1% y 1.1%).

A la semana 24, semana 52, y semana 104 del Estudio 2, la proporción de pacientes que fueron rescatados por ausencia de control glucémico (ajustado en función de la HbA1c inicial) fue más alta en el grupo placebo más tratamiento usual (22.3%, 43.6%, y 50.5%,

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

respectivamente) que en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg más tratamiento usual (7.6%, 18.7%, y 27.5%, respectivamente).

Tabla 13: Resultados obtenidos en la semana 24 (método LOCF[*]) en dos estudios controlados con placebo que compararon el tratamiento con FORXIGA® y un placebo en pacientes con diabetes tipo 2 y con afecciones cardiovasculares

	Estudio 1		**Estudio 2**	
Parámetro de eficacia	**FORXIGA® 10 mg + tratamiento habitual**	**PLACEBO + tratamiento habitual**	**FORXIGA® 10 mg + tratamiento habitual**	**PLACEBO + tratamiento habitual**
	N=455[†]	**N=459[†]**	**N=480[†]**	**N=482[†]**
HbA1c (%)				
Valor inicial (media)	8.18	8.08	8.04	8.07
Variación frente al valor inicial (media ajustada[‡])	−0.38	0.08	−0.33	0.07
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada[‡]) (IC del 95%)	−0.46[§] (−0.56, −0.37)		−0.40[§] (−0.50, −0.30)	
Pacientes que obtuvieron un beneficio clínico compuesto (%)	11.7	0.9	10.0	1.9
Diferencia con respecto al placebo (porcentaje ajustado)	9.9[§]		7.0[§]	
Componentes de la variable compuesta (%)				
Pacientes con una disminución absoluta de la HbA1c ≥0.5% (porcentaje ajustado)	45.3	20.6	42.4	21.1
Pacientes con una pérdida de peso corporal de al menos 3% frente al peso inicial (porcentaje ajustado)	40.0	13.9	41.3	15.4
Pacientes con una disminución absoluta de la PAS ≥3 mmHg (porcentaje ajustado)	49.1	41.6	46.1	40.9
Peso corporal (kg)				
Valor inicial (media)	92.63	93.59	94.53	93.22
Variación frente al valor inicial (porcentaje ajustado[‡])	−2.56	−0.30	−2.53	−0.61
Diferencia con respecto al placebo (porcentaje ajustado[‡]) (IC del 95%)	−2.27[§] (−2.64, −1.89)		−1.93[§] (−2.31, −1.54)	
Pérdida de peso de al menos el 5% en pacientes con un IMC inicial ≥27 kg/m^2 (%)	16.5[§]	4.0	18.4[§]	4.8
Presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg)				

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Variación entre el inicio y la semana 24 (media ajustada ‡)	−2.99	−1.03	−2.70	0.32
Diferencia con respecto al placebo (media ajustada ‡) (IC del 95%)	−1.95¶ (−3.56, −0.34)		−3.02¶ (−4.59, −1.46)	
Variación de la PAS en posición sentada durante 8 semanas en pacientes con una PAS inicial ≥130 mmHg (media ajustada ‡)	-	-	−5.33¶	−1.89

* LOCF: método de reutilización del resultado de la última observación.
† Pacientes aleatorizados y tratados que tuvieron una evaluación inicial de la eficacia y al menos una evaluación posterior.
‡ Media de mínimos cuadrados ajustada en función del valor inicial.
§ $p < 0.0001$
¶ $p < 0.05$

Después de 24 semanas, en los grupos predefinidos en función de la edad (<65 y ≥65 años), los pacientes tratados con 10 mg de **FORXIGA®** también mostraron mejoras significativas de las covariables principales (HbA1c y beneficio clínico compuesto) frente al placebo en los dos estudios. En estos dos grupos de edad, en los pacientes <65 años tratados con 10 mg de **FORXIGA®** se registró asimismo frente al placebo una reducción significativa del peso corporal total y una disminución significativa de la presión arterial sistólica en posición sentada después de 24 semanas. Estos efectos se mantuvieron a la semana 52 y semana 104.

El perfil de seguridad de **FORXIGA®** concordó con el observado en la población general del estudio a través de las 104 semanas de tratamiento (véase el apartado 4.8)

Uso en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 60 - < 90 ml/min/1.73 m^2)

En el programa de estudios clínicos, más de 3000 pacientes con insuficiencia renal leve fueron tratados con Dapagliflozina. La eficacia se evaluó en un análisis combinado de 9 estudios clínicos en los que participaron 2226 pacientes con insuficiencia renal leve. La variación media de la hemoglobina A1c (HbA1c) después de 24 semanas frente al valor inicial y la variación media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el efecto placebo fueron de −1.03% y −0.54%, respectivamente, con la dosis de **FORXIGA®** de 10 mg (n = 562). El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve es similar al de la población general.

Pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe ≥ 30 - < 60 ml/min/1.73 m2)

Se evaluó la eficacia glucémica y seguridad de FORXIGA en dos estudios especializados de pacientes con daño renal moderado, y en dos análisis de subgrupo de estudios clínicos combinados.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, se administró tratamiento con **FORXIGA®** 10 mg o placebo a un total de 321 pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y tasa de filtración glomerular (eGFR) ≥45 a <60 mL/min/1.73 m2 (subgrupo de daño renal moderado CKD 3A), que tenían un control glicémico inadecuado con el régimen de tratamiento actual. A la Semana 24, **FORXIGA®** 10 mg (n=159) proveyó mejorías significativas en la HbA1c, glicemia en ayunas (FPG), peso corporal, presión arterial sistólica (PAS), comparado con placebo (n=161) (Tabla 14). La media del cambio desde el nivel

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

inicial en la HbA1c y la media del cambio en la HbA1c corregida para el placebo fue de −0.37% y −0.34%, respectivamente. La media del cambio desde el nivel inicial en la FPG y la media de la FPG corregida para el placebo fue de -21.46 mg/dL y -16.59 mg/dL, respectivamente. La media de la reducción del peso corporal (porcentaje) y la media de la reducción del peso corporal corregido para el placebo fue de -3.42% y -1.43 %, respectivamente. La media de la reducción en la presión arterial sistólica (PAS) y la media de la reducción en la PAS corregida para el placebo fue de -4.8 mmHg y -3.1 mmHg, respectivamente.

Tabla 14: Resultados a la Semana 24 en el estudio placebo controlado de tratamiento con FORXIGA® en pacientes diabéticos con daño renal moderado (Clase 3A, eGFR ≥45 a <60 mL/min/1.73 m^2)

Parámetro de eficacia	FORXIGA 10 mg N=159	Placebo N=161
HbA1c (%)		
Nivel inicial (media)	8.35	8.03
Cambio desde el nivel inicial (media ajustada*)	-0.37§	-0.03
Diferencia con el placebo (media ajustada*) (95% CI)	-0.34§ (-0.53, -0.15)	
FPG (mg/dL)		
Nivel inicial (media)	183.04	173.28
Cambio desde el nivel inicial (media ajustada*)	-21.46§	-4.87
Diferencia con el placebo (media ajustada*) (95% CI)	-16.59§ (-26.73, -6.45)	
Peso corporal (porcentaje)		
Nivel inicial (media)	92.51	88.30
% de cambio desde el nivel inicial (media ajustada*)	-3.42§	-2.02
Diferencia con el placebo (media ajustada*) (95% CI)	-1.43§ (-2.15, -0.69)	
Presión arterial sistólica en posición sentada (mmHg)		
Nivel inicial (media)	135.7	135.0
Cambio desde el nivel inicial (media ajustada*)	-4.8¶	-1.7
Diferencia con el placebo (media ajustada*) (95% CI)	-3.1¶ (-6.3, 0.0)	

* Media de mínimos cuadrados ajustada para el valor inicial.

§ Valor p <0.001.

¶ Valor p <0.05.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

La seguridad de dapagliflozina en el estudio fue coherente con la observada en la población general de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La eGFR media disminuyó inicialmente durante el período de tratamiento en el grupo dapagliflozina y posteriormente permaneció estable durante el período de tratamiento de 24 semanas (**FORXIGA®**: -3.39 mL/min/1.73 m^2 y placebo: -0.90 mL/min/1.73 m^2). A las 3 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con **FORXIGA®**, la media del cambio desde el nivel inicial en la eGFR del grupo dapagliflozina fue similar a la media del cambio en el grupo placebo (**FORXIGA®**: 0.57 mL/min/1.73 m^2 and placebo: -0.04 mL/min/1.73 m^2).

La eficacia en estos pacientes se evaluó en un análisis combinado de 9 estudios clínicos (366 pacientes, 87% con una TFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2); este análisis combinado no incluyó los dos estudios dedicados de pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada. La variación media de la HbA1c después de 24 semanas frente al valor inicial y la variación media de la HbA1c corregida tomando en cuenta el efecto placebo fueron de −0.87% y −0.39%, respectivamente, con la dosis de 10 mg de **FORXIGA®** (n = 85).

La seguridad en pacientes con insuficiencia renal moderada se evaluó en un análisis combinado de 12 estudios clínicos (384 pacientes, 88% con una TFGe ≥45 - <60 ml/min/1.73 m^2), que no incluyó los dos estudios realizado específicamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada. Después de 24 semanas, la seguridad fue similar a la observada en el programa general de ensayos clínicos, salvo que una mayor proporción de pacientes presentaron al menos una reacción adversa relacionada con disfunción o insuficiencia renal (7.9% con la dosis de 10 mg de **FORXIGA®** frente al 5.6% con el placebo). La más frecuente de estas reacciones adversas fue el aumento de la concentración sérica de creatinina (**FORXIGA®** 10 mg: 6.7%; placebo: 2.8%). Los aumentos de las concentraciones medias de parathormona (PTH) y fósforo sérico, que se registraron con **FORXIGA®** durante el programa general de ensayos clínicos, también se observaron en el análisis combinado.

También se evaluó la eficacia y seguridad de **FORXIGA®** en un estudio de 252 pacientes diabéticos con eGFR ≥30 a <60 mL/min/1.73 m^2 (subgrupo de daño renal moderado CKD 3A y CKD 3B). El tratamiento con **FORXIGA®** no mostró un cambio significativo en la HbA1c corregida para el placebo en la población general del estudio (CKD 3A y CKD 3B combinadas) a las 24 semanas. En un análisis adicional del subgrupo CKD 3A, FORXIGA 10 mg (n=32) proporcionó un cambio en la media de la HbA1c corregida para el placebo de −0.33% a las 24 semanas. En la semana 52, **FORXIGA®** produjo variaciones de las medias de eGFR frente a los valores iniciales (**FORXIGA®** 10 mg: **-**4.46 ml/min/1.73 m^2 y placebo: -2.58 ml/min/ 1.73 m^2). A la semana 104, estos cambios persistieron (eGFR: **FORXIGA®** 10 mg −3.50 mL/min/1.73m^2 y placebo −2.38 mL/min/1.73 m^2). Con la administración de 10 mg de **FORXIGA®**, estas reducciones de eGFR se manifestaron desde la primera semana y permanecieron estables hasta la semana 104, mientras que los pacientes que recibieron un placebo mostraron una disminución lenta y continua hasta la semana 52 que fue estabilizada hasta la semana 104.

En la semana 52 y persistiendo hasta la semana 104, los aumentos de las concentraciones medias de PTH y fósforo sérico fueron más importantes en este estudio con **FORXIGA®** 10 mg comparada con placebo, en el que los valores iniciales de estos parámetros eran más elevados. Las elevaciones de potasio ≥6 mEq/L fueron más frecuentes en pacientes tratados con placebo (12.0%) que en quienes recibieron **FORXIGA®** 5 mg y 10 mg (4.8% para

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

ambos grupos) durante el período de tratamiento acumulativo de 104 semanas. La proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento por potasio elevado, ajustado en función del potasio inicial, fue mayor para el grupo placebo (14.3%) que para los grupos **FORXIGA®** (6.9% y 6.7% para los grupos que recibieron 5 mg y 10 mg, respectivamente).

En general, hubo 13 pacientes con un evento adverso de fractura ósea reportada en este estudio hasta la semana 104, de los cuales, 8 ocurrieron en el grupo tratado con **FORXIGA®** 10 mg, 5 en el grupo **FORXIGA®** 5 mg, y ninguno en el grupo placebo. Ocho (8) de estas 13 fracturas se produjeron en pacientes que tenían eGFR de 30 a 45 mL/min/1.73 m^2 y 10 de las 13 fracturas fueron reportadas dentro de las primeras 52 semanas. No hubo un patrón aparente con respecto al sitio de fractura. No se observó desproporción en las fracturas óseas en el análisis de seguridad de los datos de la combinación de 12 estudios, y no se reportaron fracturas óseas en el estudio especializado de pacientes con eGFR ≥45 a <60 mL/min/1.73 m^2 (CKD 3A).

Uso en pacientes geriátricos con diabetes mellitus tipo 2

Un total de 2403 (26%) de 9339 pacientes tratados tenía 65 años de edad y más, y 327 (3.5%) pacientes tenían 75 años y más en un grupo de 21 estudios doble-ciegos, controlados, que evaluaban la seguridad clínica y eficacia de **FORXIGA®** en la mejora del control glucémico. Tras efectuar la corrección correspondiente al grado de insuficiencia renal (eGFR), no se encontraron pruebas convincentes de que la edad fuera un factor independiente en la eficacia del tratamiento. En total, las proporciones de pacientes que presentaron reacciones adversas fueron equilibradas entre las poblaciones ≥65 y <65 años de edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, la dapagliflozina es absorbida bien y rápidamente, por lo que puede administrarse con o sin alimentos. En general, las concentraciones plasmáticas máximas de dapagliflozina (C_{max}) se alcanzan en un plazo de 2 horas después de la administración en ayunas. Los valores de C_{max} y ABC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) aumentan proporcionalmente al incremento de la dosis de dapagliflozina. La biodisponibilidad oral absoluta de la dapagliflozina es del 78% tras la administración de una dosis de 10 mg. El consumo de alimentos tiene un efecto relativamente limitado en la farmacocinética de la dapagliflozina en voluntarios sanos. La administración de la dapagliflozina junto con una comida con un alto contenido de lípidos reduce la C_{max} hasta un 50% y prolonga el T_{max} aproximadamente 1 hora, sin modificar el ABC con respecto a la administración en ayunas. Se considera que estos cambios carecen de importancia clínica.

Distribución

La dapagliflozina se une aproximadamente un 91% a las proteínas. La unión a las proteínas no se ve afectada por distintos estados patológicos (por ejemplo, insuficiencia renal o hepática).

Metabolismo

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

La dapagliflozina es un glucósido con enlace C, lo cual significa que la aglicona se une a la glucosa por un enlace carbono-carbono que le confiere una gran estabilidad en presencia de enzimas glucosidasas. La vida media terminal plasmática (t½) de la dapagliflozina es, en promedio, de 12.9 horas tras una dosis oral única de **FORXIGA®** de 10 mg en voluntarios sanos. La dapagliflozina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar básicamente a la formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina, que es un metabolito inactivo. El 3-O-glucurónido de dapagliflozina representa el 61% de una dosis de 50 mg de [14C]-dapagliflozina y es el principal componente relacionado con el fármaco en el plasma humano, representando el 42% (basándose en el ABC[0-12 horas]) de la radiactividad total recuperada en el plasma, es decir, un porcentaje similar a la contribución del fármaco original (39%). Basándose en el ABC, ningún otro metabolito representa más del 5% de la radiactividad total en el plasma en ninguna de las mediciones realizadas. Ni el 3-O-glucorónido de dapagliflozina ni otros metabolitos contribuyen a los efectos hipoglucemiantes del medicamento. La formación del 3-O-glucurónido de dapagliflozina es mediada por la enzima UGT1A9 presente en el hígado y los riñones, y el metabolismo mediado por el citocromo P450 (CIP) es una vía de eliminación poco importante en el ser humano.

Eliminación

La dapagliflozina y sus metabolitos relacionados se eliminan básicamente por excreción urinaria, mientras que menos del 2% se elimina en forma de dapagliflozina intacta. Después de la administración de 50 mg de [14C]-dapagliflozina, se recupera el 96% de la dosis: el 75% en la orina y el 21% en las heces. En las heces, alrededor del 15% de la dosis se excreta en forma del fármaco original.

Poblaciones específicas

No se recomienda ajustar la dosis en función de los resultados de los análisis farmacocinéticos en caso de insuficiencia renal leve a moderada, insuficiencia hepática leve, moderada y grave, ni en función de la edad, el sexo, la raza o el peso corporal del paciente.

Insuficiencia renal

En el estado de equilibrio (20 mg de dapagliflozina una vez al día durante 7 días), los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal leve, moderada o grave (determinada por la depuración de iohexol) presentaron exposiciones sistémicas medias a la dapagliflozina un 32%, un 60% y un 87% mayores, respectivamente, que los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal. Con la dosis de 20 mg de dapagliflozina una vez al día, la mayor exposición sistémica a la dapagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal no condujo a un aumento correspondiente de la depuración renal de glucosa ni de la excreción de glucosa en 24 horas. La depuración renal de glucosa y la excreción de glucosa en 24 horas fueron menores en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave con respecto a los pacientes con una función renal normal o con insuficiencia renal leve. La excreción urinaria de glucosa en 24 horas en el estado de equilibrio dependió en gran medida de la función renal, y los pacientes con diabetes tipo 2 y una función renal normal o con insuficiencia renal leve, moderada o grave excretaron 85, 52, 18 y 11 gramos de glucosa al día, respectivamente. No se encontraron diferencias en cuanto a la unión de la dapagliflozina a proteínas entre los pacientes con insuficiencia renal y los voluntarios sanos. Se desconocen los efectos de la hemodiálisis en la exposición a la dapagliflozina.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Insuficiencia hepática

Véase en el apartado 4.2 las dosis recomendadas en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se llevó a cabo un estudio de farmacología clínica con una dosis única de 10 mg de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B y C de la escala de Child-Pugh, respectivamente) y en controles sanos pareados, con el fin de comparar las características farmacocinéticas de la dapagliflozina entre estas poblaciones. No se encontraron diferencias en cuanto a la unión de la dapagliflozina a proteínas entre los pacientes con insuficiencia hepática y los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, los valores medios de C_{max} y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 12% y un 36%, respectivamente, frente a los de controles sanos pareados. Se considera que estas diferencias carecen de importancia clínica por lo que no se propone ningún ajuste específico de la dosis en estas poblaciones con respecto a la dosis usual propuesta de 10 mg de dapagliflozina una vez al día. En pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh), los valores medios de C_{max} y ABC de la dapagliflozina aumentaron un 40% y un 67%, respectivamente, con respecto a los de controles sanos pareados. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática grave. No obstante, es preciso evaluar individualmente la relación beneficio-riesgo de la dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave dado que no se han investigado específicamente su seguridad y su eficacia en esta población.

Edad

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina en función de la edad con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día. El efecto de la edad (jóvenes: ≥ 18 - < 40 años [n = 105], adultos mayores: ≥ 65 años [n = 224]) se evaluó como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional mediante una comparación con pacientes de ≥ 40 – < 65 años, utilizando los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes. Se estimó que la exposición sistémica media a la dapagliflozina (ABC) en pacientes jóvenes era un 10.4% menor que en el grupo de referencia (IC del 90%: [87.9%; 92.2%]) y un 25% mayor en los pacientes de edad avanzada que en el grupo de referencia (IC del 90%: [123%; 129%]). Se considera que estas diferencias de exposición sistémica carecen de importancia clínica.

Niños y adolescentes

No se ha investigado la farmacocinética en la población pediátrica y adolescente.

Sexo

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función del sexo del paciente. Se evaluó el sexo como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes. Se estima que el ABC media de la dapagliflozina en mujeres (n = 619) fue un 22% mayor que en los varones (n = 634) (IC del 90%: [117,124]).

Raza

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función de la raza del paciente. La raza (Blanca, Negra o

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Asiática) se evaluó como una covariable en un modelo farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes. Las diferencias de exposición sistémica fueron muy reducidas entre las distintas razas. Con respecto a los sujetos de raza Blanca (n = 1147), los sujetos Asiáticos (n = 47) no mostraron ninguna diferencia en cuanto a la exposición sistémica media estimada a la dapagliflozina (IC del 90%: [3.7% menor, 1% mayor]). Con respecto a los sujetos de raza Blanca, los de raza Negra (n = 43) presentaron una exposición sistémica media estimada un 4.9% menor (IC del 90%: [7.7% menor, 3.7% menor]).

Peso corporal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en función del peso corporal del paciente.

En un análisis farmacocinético poblacional que utilizó los datos procedentes de estudios realizados en voluntarios sanos y en pacientes, se estimó que la exposición sistémica en sujetos de peso elevado (≥ 120 kg; n = 91) representaba el 78.3% (IC del 90%: [78.2%; 83.2%]) de los valores obtenidos en sujetos de referencia con un peso de 75 a 100 kg. Se considera que esta diferencia es pequeña; en consecuencia, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en los pacientes con diabetes tipo 2 y un peso corporal ≥ 120 kg.

Los sujetos de bajo peso (< 50 kg) no estaban bien representados en los estudios realizados en voluntarios sanos y en el análisis farmacocinético poblacional. En consecuencia, se simularon las exposiciones sistémicas a la dapagliflozina usando una gran cantidad de sujetos. La exposición sistémica media simulada a la dapagliflozina en sujetos de bajo peso fue un 29% mayor que en el grupo de referencia. Se considera que esta diferencia es pequeña por lo que, en vista de estos resultados, no se recomienda ningún ajuste de la dosis de dapagliflozina con respecto a la dosis propuesta de 10 mg una vez al día en los pacientes con diabetes tipo 2 y un peso < 50 kg.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Potencial cancerígeno, potencial mutágeno y alteración de la fecundidad

En estudios de 2 años sobre el poder cancerígeno, la dapagliflozina no indujo tumores ni en ratones ni en ratas con ninguna de las dosis evaluadas. Las dosis orales administradas a los ratones fueron de 5, 15 y 40 mg/kg/día en los machos y de 2, 10 y 20 mg/kg/día en las hembras, mientras que las dosis orales administradas a las ratas fueron de 0.5, 2 y 10 mg/kg/día tanto en los machos como en las hembras. Las dosis máximas evaluadas en ratones fueron equivalentes a una exposición (ABC) de 72 veces (machos) y 105 veces (hembras) el ABC humana correspondiente a la DMRH de 10 mg al día. En ratas, las exposiciones fueron de aproximadamente 131 veces (machos) y 186 veces (hembras) el ABC humana correspondiente a la DMRH.

La dapagliflozina dio resultados negativos en el ensayo de mutagénesis de Ames, pero resultados positivos en un ensayo de clastogénesis *in vitro*, aunque solamente en presencia del sistema de activación metabólica S9 y con concentraciones ≥ 100 µg/mL. Cabe notar que la dapagliflozina no mostró efectos clastógenos *in vivo* en una serie de ensayos que evaluaron la

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

formación de micronúcleos o la reparación del ADN en ratas sujetas a una exposición > 2100 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH. Tales ensayos, junto con la ausencia de hallazgos tumorales en los estudios sobre el poder cancerígeno en ratas y ratones, demuestran que la dapagliflozina no plantea un riesgo genotóxico para el ser humano.

Se evaluaron los cambios en la transcripción, relacionados con dapagliflozina, en riñones, hígado, tejido adiposo y músculo esquelético de ratas Zucker Diabetic Fatty (ZDF) tratadas con dapagliflozina por 5 semanas. Estos órganos fueron específicamente seleccionados puesto que representan órganos blancos en el tratamiento de la diabetes. No hubo evidencia de que dapagliflozina causara cambios transcripcionales que sean predictivos de promotores tumorales.

Dapagliflozina y su metabolito humano primario (3-O-glucurónido) no incrementaron el crecimiento *in vitro* de líneas celulares de seis carcinomas de células transicionales (TCC, por sus siglas en inglés) de vejiga urinaria humana a concentraciones ≥100× $C_{máx}$ humana de la DMRH. En un estudio de xenoinjerto, dapagliflozina administrada a ratones machos y hembras desnudos a los cuales se implantaron tumores TCC humanos, no aumentó significativamente el tamaño de los tumores a exposiciones de hasta 75× y hasta 0.9× las exposiciones clínicas de la DMRH de dapagliflozina y su metabolito 3-O-glucurónido, respectivamente. Estos estudios proveen evidencia de que dapagliflozina y su metabolito humano primario no acentúan el crecimiento de tumores de la vejiga urinaria.

En un estudio de fenotipificación de 15 meses, no hubo evidencia de ninguna diferencia en la supervivencia, peso corporal, parámetros de patología clínica, o hallazgos histopatológicos observados entre ratones SGLT2 KO y sus contrapartes de tipo silvestre (WT). Los ratones SGLT2 KO tenían glucosuria, a diferencia de los ratones WT. A pesar de glucosuria durante toda la vida, no hubo evidencia de ninguna alteración de la función renal o de cambios proliferativos observados en los riñones o vejiga urinaria de ratones SGLT2 KO. Estos datos sugieren fuertemente que los niveles elevados de glucosa urinaria no inducen tumores del tracto urinario ni aceleran la patología del tracto urinario relacionada con la edad.

En un estudio sobre la fecundidad y el desarrollo embrionario inicial en ratas, se administraron dosis de 15, 75 o 300/210 mg/kg/día de dapagliflozina a los machos (la dosis de 300 mg/kg/día se redujo a 210 mg/kg/día después de 4 días) y dosis de 3, 15 o 75 mg/kg/día a las hembras. La dapagliflozina no tuvo ningún efecto en el apareamiento, la fecundidad o el desarrollo embrionario inicial de los animales, tanto machos como hembras, tratados con cualquiera de las dosis examinadas (exposiciones ≤ 1708 y 998 veces la exposición correspondiente a la DMRH en los machos y en las hembras, respectivamente). No obstante, con la dosis de 300/210 mg/kg/día se observaron disminuciones del peso de las vesículas seminales y del epidídimo, disminuciones de los recuentos y de la motilidad de los espermatozoides, además de pequeñas cantidades de espermatozoides morfológicamente anormales.

Teratogénesis y alteraciones del desarrollo inicial

La administración directa de la dapagliflozina a ratas jóvenes recién destetadas y la exposición indirecta durante la última fase del embarazo y la lactancia (periodo correspondiente al segundo y tercer trimestres de la gestación con respecto a la maduración

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

renal humana) se asocian, cada una, con un aumento de la incidencia y/o intensidad de dilataciones pélvicas y tubulares en las crías.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes en el que se administraron dosis de dapagliflozina de 1, 15 y 75 mg/kg/día directamente desde el día posnatal 21 (DPN 21) hasta el DPN 90, se observaron dilataciones pélvicas y tubulares renales con todas las dosis; con la dosis más baja examinada, las exposiciones de las crías fueron ≥ 15 x DMRH. Estos hallazgos se acompañaron de aumentos del peso de los riñones y de hipertrofia renal macroscópica, en función de la dosis, con todos los niveles de dosis examinados. Las dilataciones pélvicas y tubulares renales observadas en animales jóvenes no fueron totalmente reversibles durante el periodo de recuperación de aproximadamente 1 mes.

En un estudio separado sobre el desarrollo prenatal y posnatal también se administraron dosis de 1, 15 o 75 mg/kg/día a ratas hembras desde el día 6 de la gestación (DG 6) hasta el DPN 21 y las crías fueron expuestas indirectamente *in utero* y a través de la lactancia. (Se llevó a cabo un estudio satélite para evaluar la excreción de la dapagliflozina en la leche y la exposición de las crías). Nuevamente se observó un aumento de la incidencia o intensidad de dilataciones pélvicas renales en la progenie adulta de las ratas tratadas, aunque sólo con la dosis de 75 mg/kg/día (las exposiciones asociadas de las madres y de las crías fueron, respectivamente, de 1415 y 137 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). Los demás efectos tóxicos en el desarrollo se limitaron a reducciones del peso corporal de las crías en función de la dosis, pero solamente con dosis ≥ 15 mg/kg/día (asociadas con exposiciones de las crías ≥ 29 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). La toxicidad materna, que se observó únicamente con la dosis de 75 mg/kg/día, se limitó a reducciones pasajeras del peso corporal y del consumo de alimentos al principio del tratamiento. El grado de exposición (NOAEL) en el que no se observaron efectos tóxicos en el desarrollo (1 mg/kg/día) se asocia con una exposición sistémica de las madres de aproximadamente 19 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH.

En otros estudios sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos, la dapagliflozina se administró durante los intervalos correspondientes a los periodos de organogénesis más importantes de cada especie. En conejos no se observaron efectos tóxicos ni en las madres ni en el desarrollo con ninguna de las dosis examinadas (20, 60 y 180 mg/kg/día); la dosis de 180 mg/kg/día se asoció con una exposición sistémica de aproximadamente 1191 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH. En ratas, la dapagliflozina no tuvo efectos embrioletales ni teratógenos con dosis de hasta 75 mg/kg/día (1441 veces la DMRH). El tratamiento con dosis ≥ 150 mg/kg/día (≥ 2344 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH) produjo efectos tóxicos en la madre y en el desarrollo. La toxicidad materna consistió en mortalidad, signos clínicos adversos y disminuciones del peso corporal y del consumo de alimentos. Los efectos tóxicos en el desarrollo consistieron en un aumento de la mortalidad embrionaria y fetal, un aumento de la incidencia de malformaciones y alteraciones esqueléticas fetales, y reducciones del peso corporal de los fetos. Entre las malformaciones observadas, hubo una baja incidencia de malformaciones arteriales, costillas fusionadas y centros vertebrales malformados, duplicación del manubrio esternal y centros esternales malformados. Las alteraciones esqueléticas consistieron básicamente en reducciones de la osificación.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Toxicología en animales

Se consideró que la mayoría de los efectos observados en los estudios fundamentales de toxicidad tras dosis repetidas, tanto en ratas como en perros, fueron secundarios a los aumentos de la glucosa urinaria mediados por la actividad farmacológica de la dapagliflozina e incluyeron disminuciones o aumentos del peso corporal, aumentos del consumo de alimentos y aumentos del volumen de orina debidos a la diuresis osmótica. La dapagliflozina fue bien tolerada tras la administración oral a ratas durante un periodo de hasta 6 meses, usando dosis ≤ 25 mg/kg/día (≥ 346 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH), y a perros durante un periodo de hasta 12 meses con dosis ≤ 120 mg/kg/día (≥ 3200 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). Además, los estudios realizados con dosis únicas de dapagliflozina indicaron que, en los estudios de toxicidad en ratas y perros, el metabolito 3-O-glucurónido de dapagliflozina se habría formado con grados de exposición (ABC) superiores o aproximadamente iguales a la exposición humana prevista a este metabolito tras la administración de la DMRH. En ratas, el hallazgo de toxicología preclínica más importante fue un aumento de la mineralización del tejido y hueso trabecular (acompañado de un aumento de la concentración sérica de calcio), que se observó únicamente con grados de exposición elevados (≥ 2100 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH). A pesar de exposiciones ≥ 3200 veces la exposición humana correspondiente a la DMRH, no se identificaron efectos tóxicos en los órganos afectados ni efectos que limitaran la dosis durante el estudio de 12 meses en perros.

6. PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido recubierto de **FORXIGA®** contiene 10 mg de dapagliflozina y los siguientes componentes inactivos: celulosa microcristalina, lactosa anhidra, crospovidona, dióxido de silicio y estearato de magnesio. Además, la película de recubrimiento contiene los siguientes componentes inactivos: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro amarillo.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Plazo de caducidad

Véase la caja externa.

6.4 Conservación

Véase la caja externa.

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

Venta con fórmula médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Mayor información Departamento Médico de AstraZeneca Colombia S.A.S.
Bogotá, D.C., Colombia.

IPP Clave: 1-2020

Versión en Español: Doc ID-003277095 V3.0
Versión en Inglés: Doc ID-003277049 V3.0

Documentos de Referencia: CDS (Diciembre 2018) y EU SmPC (Agosto 2019)
Fecha de revisión del texto: Marzo 2020 – Según AUTO No.2020001811

AstraZeneca Colombia S.A.S
Cra 7 #71-21 Torre A Piso 19, Tel. 3257200
Material dirigido al cuerpo médico. Información aplicable a Colombia. Mayor información Departamento Médico AstraZeneca Colombia
En caso de evento adverso repórtelo en Colombia a la línea 018000111561 o https://aereporting.astrazeneca.com y seleccione en país Colombia. Consulte Data Privacy de eventos adversos en el siguiente link https://www.astrazeneca.co/clausula-de-privacidad-de-eventosadversos-
colombia.html. Link https://www.astrazeneca.co/politica-de-privacidad-colombia.html
Forxiga® 10 mg INVIMA 2015M-0015725
MATPROM: CO-7040
Prep: 11-2021

Check this is the latest version of the document before use.
Printed by Jinneth Siabato on 18 Apr 2023 20:33 GMT+01:00

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	DEFLAZACORT
Nombre Comercial:	DEFLAZACORT 6 MG TABLETAS
Concentraciòn:	6 MG
Titular del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	FAREVA VILLA RICA S.A.S.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	11β,21-Dihydroxy-2’-methyl-5’βH-pregna-1,4-dieno[17,16-d]oxazole-3,20-dione 21-acetate
Formula Molecular:	C25H31NO6
Peso Molecular:	441.5 g/mol
No de CAS:	14484-47-0
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	TERAPIA CORTICOSTEROIDE SISTEMICA.
Contraindicaciones:	EMBARAZO Y LACTANCIA, INFECCIONES MICÓTICAS SISTÉMICAS, ÚLCERA PÉPTICA, OSTEOPOROSIS GRAVE, PSICOSIS O ANTECEDENTES DE LA MISMA. ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA GRAVE. DIABETES MELLITUS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, TUBERCULOSIS ACTIVADA A MENOS QUE UTILICEN MEDICAMENTOS QUIMIOTERAPÉUTICOS.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2022M-0006879-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	22/02/2028
Còdigo ATC:	H02AB13
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 10 TABLETAS EN BLISTER ALUMINIO/ PVC/PVDC POR 10 TABLETAS CADA UNO
Vida Util:	DOS AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Codigo CUM:	019972124-01
Còdigo de Barras:	7702605183937
Elaborado por:	Soray Yarpaz
Fecha:	3/08/2023

FICHA TÉCNICA

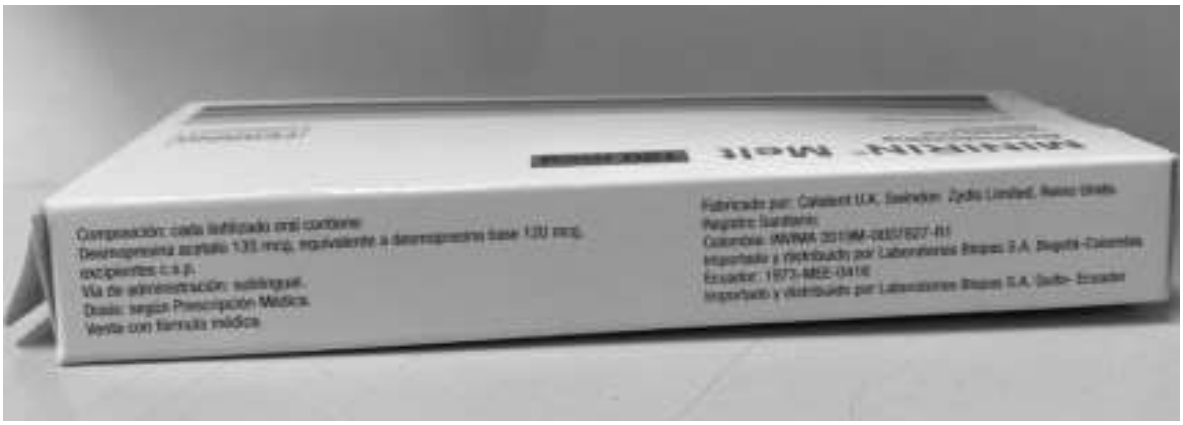
LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Minirin Melt 120 Mcg Liof. Oral Cj. X 30

TIPO DE PRODUCTO	MEDICAMENTO	
PRINCIPIO ACTIVO	DESMEPROSINA ACETATO	
FORMA FARMACEUTICA	LIOFILIZADO ORAL	
CONCENTRACIÓN / DOSIFICACIÓN	120 µg	
PRESENTACION COMERCIAL	CCIAL X 30 COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS	
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0007827-R1	
VIGENCIA DEL REGISTRO	9 de mayo de 2024	
VIDA ÚTIL	36 MESES	
DESCRIPCION DE LA PRESENTACION	CAJA POR 30 LIOFILIZADOS EN 3 BLISTER POR 10 LIOFILIZADOS ORALES CADA UNO.	
NOMBRE DEL FABRICANTE	CATALENT U.K. SWINDON ZYDIS LIMITED	
CODIGO DE BARRAS	7 594002 621057	
CODIGO CUM	19979333-2	
CODIGO ATC	H01BA02	
DIMENSIONES	**ANCHO (mm)**	20
	ALTO (mm)	135
	LARGO (mm)	54
PESO (g)	20	
EMBALAJE EN CAJA CORRUGADA (Unidades)	176	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	
MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE	TRANSPORTAR EN CAJA CORRUGADA ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C	

Código de documento	FT-FER-012-06	**Fecha de creación**	25/05/2023 11:12

FICHA TECNICA	
LICENCIADOR	FERRING
PRODUCTO	MINIRIN MELT 120mcg CCIAL X 30 LIOFILIZADOS







FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	MINIRIN MELT 120mcg CCIAL X 30 LIOFILIZADOS





FICHA TECNICA	

LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	MINIRIN MELT 120mcg CCIAL X 30 LIOFILIZADOS





FICHA TÉCNICA
OCTOSTIM ® SOLUCION INYECTABLE

TIPO DE PRODUCTO	MEDICAMENTO
PRINCIPIO ACTIVO	*DESMOPRESINA ACETATO*
CONCENTRACIÓN	CADA mL CONTIENE DESMOPRESINA ACETATO 15 MCG EQUIVALENTE A 13,4 mcg DE DESMOPRESINA BASE
FORMA FARMACEUTICA	SOLUCIÓN INYECTABLE
PRESENTACIÓN COMERCIAL	CAJA POR 2 AMPOLLAS EN VIDRIO CLARO TIPO I POR 1ML
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2017M-0000656-R2
VIGENCIA DEL REGISTRO	07-09-2022
VIDA ÚTIL	48 MESES
DESCRIPCIÓN DE LA PRESENTACIÓN	CAJA PLEGADIZA QUE CONTIENE 2 AMPOLLAS EN VIDRIO POR 1mL
NOMBRE DEL FABRICANTE / PAIS FABRICANTE	RECHON LIFE SCIENE AB - SUECIA
CÓDIGO DE BARRAS	7 594002 621422
CÓDIGO CUM	019917457-04
CÓDIGO ATC	H01BA02
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	MANTÉNGASE A TEMPERATURAS ENTRE 2°C Y 8°C, EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE	REQUIERE MONITOREO DE TEMPERATURA DURANTE EL PROCESO DE TRANSPORTE (ENTRE 2°C Y 8°C).
PESO (g)	11.5
DIMENSIONES (cm)	ANCHO: 6.3
	ALTO: 9.7
	LARGO: 2.0
EMBALAJE	SEGÚN NECESIDAD

FICHA TÉCNICA
OCTOSTIM ® SOLUCION INYECTABLE

Presentación del producto







FICHA TÉCNICA
OCTOSTIM ® SOLUCION INYECTABLE

Octostim® 15µg/ml
Desmopresina Acetato

7 594002 621422

Fórmula:
Cada ampolla contiene:
Acetato de desmopresina.....15 µg
Equivalente a 13.4 µg de Desmopresina
Cloruro de sodio..... 9 mg
Ácido clorhídrico 1 M ..... c.s.
Agua para inyección..... c.s.p. 1mL
Dosis: La que el médico señale.
Vía de administración: Intravenosa, subcutánea.
Mantener a temperatura entre 2°C y 8°C, en su envase y empaque original.
No se congele.
Protéjase de la luz. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.
Producto de uso delicado, adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
Contraindicaciones, precauciones y advertencias: Ver prospecto adjunto.
Director Técnico: Dominique Gaillot
Fabricado por: Rechon Life Science AB, Lihamn, Suecia.
Titular y Acondicionador:
Ferring International Center SA, Chemin de Vergognausaz 1162, Saint-Prex, Suiza.
Importado y distribuido por:
Pharmatech Boliviana S.A., Bolivia.
Laboratorios Biopas S.A., Quito, Ecuador.
Laboratorios Biopas S.A., Bogotá. Colombia.

Reg. No.:
Colombia: INVIMA 2017M-0000656-R2
Costa Rica: 4133-AJR-6308
Ecuador:
Bolivia: II-58465/2016
Guatemala: PF-53407-2016
El Salvador: F017908032006

Octostim, FERRING y el logo de FERRING son marcas registradas de Ferring B.V. © 2012 Ferring B.V.

Lote:
Vencimiento:
Elaboración:

Información Para Prescribir
Dexametasona 4 mg/ mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Dexametasona 4 mg/ mL
Composición	Cada ampolla de 1 mL contiene Dexametasona Sodio Fosfato equivalente a 4 mg de Dexametasona Fosfato.
Forma farmacéutica	Solución inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo Terapéutico: corticoides de uso sistémico. Código ATC H02AB02
Vía de administración	I.M. / I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	• Terapia corticosteroide. • Estados alérgicos: control de condiciones alérgicas severas e intratables con ciclos de tratamiento convencional en casos de: asma, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, rinitis alérgica o permanente y enfermedad del suero. • Enfermedades dermatológicas: dermatitis bullosa herpetiforme, eritroderma, micosis fungoides, pénfigo y eritema multiforme severo (síndrome de StevensJonhson) • Desórdenes endocrinos: insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria (La hidrocortisona es la medicación de elección; pero puede ser usada en conjunto con análogos sintéticos de los mineralocorticoides donde sea posible; en la infancia es de particular importancia la suplementación mineralocorticoide), en hiperplasia suprarrenal congénita, hipercalcemia asociada con cáncer y en tiroiditis no supurativa. • Enfermedades gastrointestinales: Para controlar los episodios agudos de enteritis regional o colitis ulcerativa. • Desórdenes hematológicos: anemia hemolítica adquirida (autoinmune), anemia hipoplásica congénita (eritroide) (anemia de Diamond Blackfan), púrpura trombocitopénica idiopática en adultos, aplasia de células rojas pura y casos seleccionados de trombocitopenia secundaria. • Misceláneos: diagnóstico de hiperfunción de la corteza suprarrenal, triquinosis con compromiso neurológico o de miocardio, meningitis tuberculosa con obstrucción o en riesgo de obstruirse, cuando se usa la quimioterapia adecuada. • Enfermedades neoplásicas: para el manejo paliativo de linfomas y leucemias. • Sistema nervioso: exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple. Edema cerebral asociado con tumores cerebrales primarios o secundarios, craneotomía o traumas craneoencefálicos. • Oftalmológicos: oftalmia simpática, arteritis temporal, uveítis y condiciones inflamatorias oculares que no responden a la terapia corticosteroide tópica. • Enfermedad renal: para inducir diuresis o remisión de proteinuria en síndrome nefrótico idiopático o en el debido al lupus eritematoso sistémico. • Enfermedades respiratorias: beriliosis, tuberculosis fulminante o diseminada cuando se usa con quimioterapia antituberculosa, neumonías, eosinofílicas idiopáticas y sarcoidosis sintomática. • Trastornos reumáticos: Como terapia adicional para administración por corto tiempo (para controlar un paciente con una exacerbación aguda) en artritis gotosa, carditis reumática aguda, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reumatoidea (casos seleccionados puede requerir mantenimiento a dosis bajas). Para la polimiositis, dermatomiositis y el lupus eritematoso sistémico.
Dosis y Posología[1]	Como con otros esteroides, siempre que la patología lo permita, la posología más adecuada de Dexametasona solución inyectable es: a) Dosis única diaria (con ritmo diurno), ya que así se produce menor alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS).

	b) Dosis única a días alternos, que evita el Síndrome de Cushing iatrogénico y la supresión del eje HHS. La dosis inicial de Dexametasona solución inyectable varía entre 0,5 y 9 mg al día, dependiendo de la enfermedad que deba ser tratada. En los procesos menos severos, dosis más bajas de 0,5 mg pueden ser suficientes, mientras que en las enfermedades más severas pueden requerirse más de 9 mg. La dosis inicial debe ser mantenida o ajustada hasta que la respuesta del paciente sea satisfactoria y si después de un periodo de tiempo razonable, no se alcanza una respuesta clínica adecuada, debería suspenderse y cambiarse el tratamiento al paciente. Después de obtener una respuesta inicial favorable, debe establecerse la dosis adecuada de mantenimiento; para ello debe disminuirse la dosis inicial en pequeñas cantidades hasta alcanzar la dosis más baja que logre mantener una respuesta clínica adecuada. Los pacientes deben ser observados minuciosamente para detectar signos que puedan requerir ajuste de la dosificación, tales como cambios en el estado clínico resultantes de remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, respuesta individual del fármaco y el efecto del estrés (por ejemplo, cirugía, infección, traumatismos). Durante los períodos de estrés puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis. Si después de varios días de tratamiento, la administración del fármaco tiene que ser suspendida, éste debe ser retirado gradualmente. Para el tratamiento del edema cerebral, Dexametasona solución inyectable se administrará por vía intravenosa y en una sola vez, una dosis de 8 mg y luego se continuará con 4 mg cada 6 horas, por vía intramuscular, hasta que los síntomas del edema cerebral hayan remitido. La respuesta se logra normalmente a las 12-24 horas y la dosificación puede ser reducida después de dos a cuatro días y retirada gradualmente en un período de 5 a 7 días. Para el tratamiento paliativo de pacientes con tumores cerebrales inoperables, el tratamiento de mantenimiento con 2 mg dos o tres veces al día puede ser efectivo. En trastornos alérgicos agudos o en exacerbaciones de procesos alérgicos crónicos se puede utilizar Dexametasona solución inyectable por vía intramuscular en la siguiente forma: 4-8 mg el primer día, 4 mg los días segundo al cuarto y 2mg los días quinto al séptimo. **Población pediátrica** En niños, la dosis diaria recomendada es de 0,08-0,3 mg/kg o de 2,5-10 mg/m² **Forma de administración intraarticular, intralesional e inyección en tejidos blandos** Esta forma de administración es utilizada cuando las articulaciones o áreas afectadas están limitadas a uno o dos lugares. La dosificación y la frecuencia de administración varía dependiendo del estado y del lugar de administración, siendo la dosis habitual de 0,2 a 6 mg y la frecuencia desde una vez cada 3-5 días hasta una vez cada 2-3 semanas. La administración repetida de inyecciones intraarticulares puede dar origen a la lesión de los tejidos articulares. Algunas dosis recomendadas son las siguientes: Articulaciones grandes (rodilla) 2 - 4 mg Articulaciones pequeñas (falángicas, temporo-mandibular) 0,8 - 1 mg Bursae 2 - 3 mg Vainas tendinosas 0,4 - 1 mg Infiltración de tejidos blandos 2 - 6 mg Ganglios 1 - 2 mg Dexametasona solución inyectable está particularmente recomendado para uso combinado con un corticoide menos soluble y de mayor duración de acción en las inyecciones intraarticulares y en tejidos blandos. La posología deberá ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y hepática.
Contraindicaciones[1]	Infecciones fúngicas sistémicas, hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes o al principio activo. Úlcera péptica, tuberculosis localizada, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial. Osteoporosis, diabetes, psicosis o antecedentes de los mismos.

Advertencias y Precauciones[1,2,4]	El uso sistémico y tópico de corticoesteroides, puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC).[2] La dexametasona se debe usar con precaución en insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, infecciones, insuficiencia renal crónica, uremia y en personas ancianas. Los pacientes con tuberculosis caseosa deben ser observados cuidadosamente y recibir quimioprofilaxis si la terapia con corticoides es prolongada. Similarmente los pacientes que reciben corticoides son más susceptibles a infecciones y los síntomas pueden enmascararse hasta que se llega a un estadio avanzado. Los esteroides deben ser usados con cuidado en colitis ulcerativa no específica, absceso u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, hipertensión y miastenia gravis. Durante la terapia prolongada de corticoides, los pacientes deben ser observados regularmente y en particular chequear hipertensión, glucosuria, hipocalemia, alteraciones gástricas y cambios neurológicos. Debe disminuirse la ingesta del sodio y aportarse suplementos de potasio. El monitoreo de la ingesta y excreta de líquidos o el chequeo del peso puede llevar a detectar la retención de líquidos; el dolor en la espalda puede significar osteoporosis; los niños están en riesgo de incrementar la presión intracraneana; y las infecciones deben de tratarse como una emergencia. Los pacientes deberían llevar tarjetas o brazaletes, explicando con detalle su terapia con corticoides. En la malaria cerebral, un estudio doble-ciego demostró que el uso de corticosteroides está relacionado con la prolongación del coma y una alta incidencia de neumonía y sangrado gastrointestinal. Los corticosteroides pueden activar la amebiasis latente. Por lo tanto, se recomienda que la amebiasis latente o activa sean excluidas antes del inicio de la terapia con corticosteroides en cualquier paciente que hubiere pasado algún tiempo en los trópicos o en cualquier paciente con diarrea de origen desconocido. El uso prolongado de corticosteroides puede producir catarata posterior subcapsular, glaucoma con posible daño del nervio óptico, y puede aumentar las posibilidades de infección ocular secundaria debido a hongos o virosis agregadas. El tratamiento con glucocorticoides sistémicos puede causar coriorretinopatía que puede llevar a desordenes visuales, incluyendo pérdida de la agudeza visual. El uso prolongado de glucocorticoides incluso a dosis bajas puede causar coriorretinopatía. Se ha reportado crisis de feocromocitoma, la cual puede ser fatal, después de la administración de corticoesteroides. Los corticoesteroides solo deben ser administrados a pacientes con sospecha o feocromocitoma identificado después de una apropiada evaluación del riesgo/ beneficio. Fue relatado embolismo graso como posible complicación del hipercortisolismo. Los pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo y aquellos con cirrosis hepática, presentan una sensibilidad aumentada a los efectos de los corticosteroides. La administración conjunta de barbitúricos, fenitoína o rifampicina puede favorecer el metabolismo y disminuir los efectos de los corticoides. La respuesta a los anticoagulantes puede estar disminuida y en algunas ocasiones favorecerse por los corticoides. La administración concomitante de corticoides o de diuréticos que disminuyen el potasio tales como tiazidas o furosemida puede causar una pérdida excesiva de potasio. **Precauciones sobre excipientes: contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.[4]** **Contiene Propilparabeno, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).** **Contiene Metilparabeno, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y excepcionalmente broncoespasmo (sensación repentina de ahogo).**
Interacciones con otros medicamentos y	Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción AINEs: los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (p.ej.: indometacina, salicilatos) incrementan el riesgo de úlcera y hemorragia gastrointestinal.

otras formas de interacción[1]	Antidiabéticos orales, insulina: el efecto hipoglucemiante puede verse reducido. Inductores enzimáticos CYP3A4 como la rifampicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos y primidona pueden reducir el efecto de los corticoides. Inhibidores enzimáticos CYP3A4 como ketoconazol e itraconazol pueden intensificar el efecto de los corticoides. Efedrina: el metabolismo de los glucocorticoides puede acelerarse reduciendo su eficacia. Derivados cumarínicos (anticoagulantes orales): puede reducirse o mejorarse el efecto anticoagulante. La administración concomitante puede requerir el ajuste de la dosis del anticoagulante. Estrógenos (ej. para uso anticoncenptivo): pueden prolongar la vida media de los glucocorticoides. Por tanto, se intensifica el efecto clínico de los glucocorticoides. Atropina y otros medicamentos anticolinérgicos: puede producirse un incremento de la presión intraocular durante el tratamiento con este medicamento. Glucósidos cardíacos: el efecto del glucósido puede intensificarse como resultado de la deficiencia de potasio. Saluréticos/laxantes: el uso concomitante con dexametasona puede intensificar la excreción de potasio. Praziquantel: los glucocorticoides pueden provocar una disminución de los niveles de praziquantel en sangre. Inhibidores ECA: el uso concomitante incrementa el riesgo de alteraciones en los parámetros hematológicos. Cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina: existe un aumento del riesgo de miopatía, cardiomiopatía. Sustancias inmunosupresoras: incremento de la susceptibilidad a padecer infecciones y potencial exacerbación o manifestación de infecciones latentes (p.ej.: infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias y oportunistas). Además, en el caso de ciclosporina pueden elevarse los niveles de ciclosporina en sangre, lo que provoca un alto riesgo de sufrir convulsiones cerebrales. Relajantes musculares no despolarizantes (rocuronio, vecuronio): puede prolongarse la relajación muscular. Protirelina: la administración de glucocorticoides puede reducir el aumento de TSH. Fluoroquinolonas: puede incrementar el riesgo de alteraciones del tendón. Somatropina: puede verse atenuado su efecto en casos de tratamientos a largo plazo con corticoides. Antiácidos (p.ej.: hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio): el uso concomitante puede reducir la absorción de glucocorticoides y provocar la reducción de la eficacia de este medicamento. Por tanto, la toma de estos medicamentos debe espaciarse 2 horas. Interferencia con valores de pruebas analíticas: Investigaciones inmunomoduladas (por ejemplo, test de alergia): los resultados pueden ser inhibidos.
Embarazo, fertilidad y lactancia[3]	**<u>Embarazo</u>** No hay estudios controlados relativos al uso de Dexametasona 4 mg/mL solución inyectable en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con corticoides en animales de experimentación han evidenciado alteraciones congénitas (microcefalia, hepatomegalia, disminución del tamaño de la médula suprarrenal, y del timo), aunque algunos estudios preliminares habían sugerido que el uso de corticoides durante el embarazo estaba asociado con una incidencia del 1% de hendiduras en el paladar de los recién nacidos, estudios posteriores y mejor elaborados, no han podido establecer ese tipo de asociación. (Ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). En mujeres embarazadas debe valorarse la relación beneficio-riesgo, ya que el beneficio terapéutico de este fármaco puede ser, eventualmente, superior al riesgo potencial teratogénico, pudiendo estar justificado su uso en embarazadas, bajo riguroso control médico, ya que existe una amplia casuística clínica que apoya el uso de corticosteroides durante la gestación, siempre y cuando sean indispensables terapéuticamente (tratamientos de restauración hormonal, etc).

	La dexametasona se ha utilizado en el parto prematuro (26-34 semanas) para mejorar la madurez pulmonar del recién nacido. Los niños nacidos de madres que han sido tratadas con corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de hipoadrenalismo. **Lactancia** La dexametasona se excreta con la leche materna y, por tanto, tratamientos prolongados con dosis elevadas pueden afectar la función adrenal del lactante. También puede interferir con el crecimiento y con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos en el lactante, por lo que se aconseja monitorización del lactante.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[3]	No se ha descrito ningún signo de afectación de la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas que exija una atención especial.
Reacciones adversas[1]	Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento, pueden producirse las siguientes reacciones adversas, siguiendo la clasificación MedDRA de órganos y sistemas afectados: **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**: Leucocitosis moderada, linfopenia, eosinopenia y policitemia. Trastornos endocrinos: Supresión adrenal e inducción de síndrome de Cushing (cara de luna llena, adiposidad troncular). **Trastornos oculares:** Glaucoma, cataratas (en particular en conjunción con opacidad subcapsulares posteriores), empeoramiento de los síntomas de úlceras corneales; infecciones oculares fúngicas, víricas y bacterianas, empeoramiento de infecciones bacterianas de la córnea, ptosis, midriasis, quemosis, perforación iatrogénica esclerótica. **Trastornos gastrointestinales:** Úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, molestias gástricas. **Alteraciones generales y en el lugar de administración:** Retraso en la cicatrización de las heridas. **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones de hipersensibilidad (p.ej. exantema), reacciones anafilácticas graves tales como: arritmia, broncoespasmo, descenso o incremento de la presión sanguínea, fallo circulatorio, paro cardiaco. **Infecciones e infestaciones:** Enmascaramiento de infecciones, manifestación, exacerbación o reactivación de infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas, parasitarias e infecciones oportunistas), activación de strongiloidiasis. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Retención de sodio con edema, incremento de la excreción de potasio (que puede producir arritmias), aumento de peso, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento del apetito. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Atrofia muscular, debilidad muscular, miopatía, alteraciones del tendón, tendinitis, roturas tendinosas, osteoporosis (dosis dependiente, puede ocurrir incluso después de tratamientos de corta duración), osteonecrosis aséptica retraso de crecimiento en los niños, lipomatosis epidural, rupturas tendinosas. **Nota:** La disminución excesivamente rápida de la dosis después de un tratamiento de larga duración puede causar síntomas como dolores musculares y articulares. **Trastornos del sistema nervioso:** Pseudotumor cerebral (especialmente en niños), manifestaciones y exacerbación de epilepsia (convulsiones). **Trastornos psiquiátricos:** Depresión, alucinaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad, aumento de la actividad, psicosis, manía, euforia, ansiedad, alteraciones del sueño, ideación suicida.

	Trastorno del sistema reproductor y alteraciones de las mamas: Alteración de la secreción de hormonas sexuales (amenorrea, hirsutismo, impotencia). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Acné esteroideo, estrías rojas, atrofia de la piel, petequias, telangiectasias, equimosis, hipertricosis, dermatitis rosaceiforme (perioral), cambios en la pigmentación de la piel. **Trastornos vasculares**: Hipertensión, riesgo aumentado de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (también como síntoma de retirada después de tratamiento de larga duración), fragilidad capilar.
Sobredosis[3]	La intoxicación aguda o muerte por sobredosis puede producirse en un porcentaje muy bajo. Los síntomas que se pueden observar son ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias digestivas, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema. En estos casos está indicada la administración de fenobarbital, que reduce la vida media de la dexametasona en un 44%, además del tratamiento, sintomático y de soporte, que incluye oxigenoterapia, mantenimiento de la temperatura corporal, ingesta adecuada de líquidos y control de electrolitos en suero y orina. El cuadro de hemorragia digestiva deberá ser tratado de forma similar al de una úlcera péptica.
Propiedades Farmacológicas	
Propiedades Farmacodinámicas[3]	La dexametasona es un corticoide fluorado, de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y baja actividad mineralocorticoide. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Por tanto, reducen la vasodilatación y el exudado líquido típico de los procesos inflamatorios, la actividad leucocitaria, la agregación y de granulación de los neutrófilos, liberación de enzimas hidrolíticas por los lisosomas, etc. Ambas acciones se deben a la inhibición de la síntesis de fosfolipasa A_2, enzima encargada de liberar los ácidos grasos poliinsaturados precursores de las prostaglandinas y leucotrienos profundos y variados efectos metabólicos. También modifican la respuesta inmune a diversos estímulos. La dexametasona, como el resto de los glucocorticoides, se une a los receptores glucocorticoides citoplasmáticos, activándolos. Como consecuencia se movilizan diferentes endopeptidasas neutras, inhibidores del activador del plasminógeno, lipocortina, etc. Los glucorticoides disminuyen la estabilidad de determinadas moléculas RNA-mensajeras, alterando la transcripción génica. Los genes afectados por esta acción incluyen la síntesis de colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, ciclooxigenasa tipo II, citoquinas y quimioquinas. <u>Otras acciones</u> Las dosis farmacológicas de corticosteroides exógenos producen la supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. Los glucocorticoides estimulan el catabolismo proteico e inducen las enzimas responsables del metabolismo de los aminoácidos. Los glucocorticoides aumentan la disponibilidad de glucosa por diversas acciones que hacen que aumenten las reservas hepáticas de glucógeno, las concentraciones de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina. Los glucocorticoides aumentan la lipólisis y movilizan los ácidos grasos del tejido adiposo, ocasionando un aumento en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos. También disminuyen la formación del hueso y aumentan su resorción. La dexametasona, principio activo de Dexametasona 4 mg/mL solución inyectable, es 30 veces más potente que cortisona, 25 veces más potente que hidrocortisona, 6 veces más potente que prednisona y prednisolona y 5 veces más potente que metilprednisolona y triamcinolona.

Propiedades farmacocinéticas[3]	La dexametasona es un corticoide de larga duración de acción, puesto que sus efectos se mantienen hasta 72 horas, su aclaramiento total varía entre 2,8 y 3,5 mg/min/kg, la semivida de eliminación es de 3-4 horas (límites de 3 a 6 horas para adultos, 2,8-7,5 horas para 8-16 años y de 2,3-9,5 horas para menores de 2 años) y la semivida biológica de 36-54 horas. Tras administración por vía intramuscular, los niveles séricos máximos se alcanzan antes de una hora, se distribuye ampliamente por el organismo con un grado de unión a proteínas plasmáticas del 70%, difunde a través de las barreras placentaria y lactosanguínea, el volumen de distribución es de 2 l/kg, se metaboliza en el hígado (hidroxilación) y se elimina por orina, un 8% en forma inalterada, y en menor cantidad por la bilis.
Datos Preclínicos de Seguridad[3]	La dexametasona es un fármaco que actúa sobre el eje hipotálamo-adreno-hipofisario, por lo que puede dar lugar a un síndrome de Cushing y osteoporosis, entre otras. No obstante, esto puede ocurrir tras el empleo prolongado de dosis relativamente elevadas. Aunque se ha detectado su efecto teratógeno y embriotóxico en diferentes especies animales, no hay estudios que permitan asociar estos hechos en la especie humana. No se ha detectado que la dexametasona posea capacidad carcinógena.
Lista de excipientes	Creatinina Citrato de Sodio Dihidrato Metabisulfito de Sodio Metilparabeno Propilparabeno Cloruro de Sodio Hidróxido de Sodio / Ácido Clorhídrico Agua para inyección
Incompatibilidades[3]	Se han descrito diferentes tipos de incompatibilidades en la mezcla de diferentes concentraciones de dexametasona con los siguientes fármacos: Amikacina Clorpromacina Daunorrubicina Difenhidramina Doxapram Doxorrubicina Gallium nitrato Glicopirrolato Hidromorfona Idarubicina Lorazepam Metaraminol Ondansetron Proclorperazina Vancomicina
Período de validez	36 meses
Precauciones especiales de conservación	Consérvese en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C. Protéjase del calor y la luz.
Modo de uso	Una vez abierta la ampolla debe utilizarse en el menor tiempo posible y no se deben guardar sobrantes.

Naturaleza y contenido del envase	Ampolla de vidrio tipo I incolora
Fecha de revisión de la monografía	22.04.2020
Referencias Bibliográficas	1. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 25 Sesión extra ordinaria – Presencial. 07 de octubre de 2016. Numeral 3.6.1. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266649/Acta-No-25-de-2016-SEMPB.pdf/987f4f9e-d101-1e9c-e37a-03f1086c3479?t=1561666527684 2. Minsalud. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comunicado 3000-11469-17. 29 de noviembre de 2017. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/852103/INFORME_DE_SEGURIDAD_CORTICOSTEROIDES.pdf/3da7377c-5e2f-7a32-7af0-1682e095e26c. 3. Ficha Técnica. Dexametasona Kern Pharma 4 mg/mL solución inyectable EFG. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67455/FT_67455.pdf 4. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 35. 25 de octubre de 2007. Numeral 2.8.28. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266685/Acta35_de_2007.pdf/16c933aa-407d-b9f3-0db6-34945c29f8fb?t=1561739004428

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
24.04.2020	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizábal, M.D**	Aprobación
24.04.2020	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración IPP de acuerdo con requerimientos agencias regulatorias

PROCAPS	**PROCAPS S.A.** **INFORMACION TECNICA PRODUCTO** **PORTAFOLIO DE MEDICAMENTOS**	**Fecha Actualización:** 13-nov-2019 **Producto Activo**

1. DESCRIPCION GENERAL

MATERIAL No.	DIVISION	PBS / NO PBS	REGULADO	IVA
300000299	FARMIONNI	PBS	NO	0%

DESCRIPCION	NOMBRE COMERCIAL
Dexametasona 8 mg/2mL Solución Inyectable	**DEXAMETASONA 8 MG/2 ML X100 AMPOLLAS**

CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	UND MEDIDA CONCENTRACION
8 mg/ml	Solución Inyectable	mg/ml

2. IDENTIFICACION DEL PRODUCTO

Código Barra EAN13	Código Barra EAN14	Código ATC	Código CUM	Estado CUM
7707184160478	No Aplica	H02AD00	19997625-07	Activo

3. DESCRIPCIÓN COMERCIAL COMPLETA

Nombre Comercial	Referencia	Presentación Comercial	Descripción Envase
DEXAMETASONA 8 mg/2mL FARMIONNI	FARMIONNI	Caja x 100 Ampollas	Ampolla x 2 ml

4. INFORMACION TECNICA DEL PRODUCTO

Tipo Producto	Código IUM	Registro Sanitario	Vigencia RS	Vida Útil Meses
Medicamento	0	INVIMA 2018M-0009200-R1	18-ene-2024	24

Tipo Registro Sanitario	Titular Registro Sanitario	País de Origen
Fabricar y Vender	PROCAPS S.A.	COLOMBIA

Fabricante	No. Resolución de BPM	Vigencia BPM
PHARMAYECT S.A. (Planta de Líquidos Estériles.)	2017044588	16-11-2020

5 .EMPAQUE, ALMACENAJE Y ROTULADO

CONDICIONES ALMACENAMIENTO	NO MAYOR A 30 °c	**REQUIERE CADENA DE FRIO**	NO

CSL	**FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO** **ALBUREX ®**

NOMBRE DEL MEDICAMENTO/CÓDIGO ATC	ALBUREX ®. PROTEÍNA PLASMÁTICA HUMANA. B05AA01.
IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR	CSL Behring Colombia S.A.S.
REGISTRO SANITARIO	ALBUREX ® 20%/50 mL. INVIMA 2016M-0004404-R1. ALBUREX ® 20%/100 mL. INVIMA 2016M-0004403-R1 ALBUREX ® 25%/50 mL. INVIMA 2016M-0004394-R1. ALBUREX ® 25%/100 mL. INVIMA 2015M-0004407-R1
CUM	ALBUREX ® 20%/50 mL. 19947668. ALBUREX ® 20%/100 mL. 19947673. ALBUREX ® 25%/50 mL. 19947670. ALBUREX ® 25%/100 mL 19947671.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.
VIDA ÚTIL	36 meses.
COMPOSICIÓN/PRINCIPIO ACTIVO	Cada Litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albumina Humana.
GRUPO FARMACOLÓGICO	Sustitutos de la sangre y soluciones para Perfusión. B05AA01.
FORMA FARMACÉUTICA	Solución para infusión. Solo para uso IV.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Intravenosa.
PRESENTACIÓN COMERCIAL	ALBUREX ® 20%/50 mL. Frasco de 50 ml en vidrio tipo II con cierre de tipo flip off de polipropileno. ALBUREX ® 20%/100 mL. Frasco de 100 ml en vidrio tipo II con cierre de tipo flip off de polipropileno. ALBUREX ® 25%/50 mL. Frasco de 50 ml en vidrio tipo II con cierre de tipo flip off de polipropileno. ALBUREX ® 25%/100 mL Frasco de 50 ml en vidrio tipo II con cierre de tipo flip off de polipropileno.
INDICACIONES	Restauración y mantenimiento del volumen de sangre circulante cuando se ha demostrado deficiencia de volumen y es conveniente el uso de un coloide. la selección de la albúmina humana en lugar del coloide artificial depende de la situación clínica del paciente individual, con base en las recomendaciones oficiales.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	Hipersensibilidad a las preparaciones de Álbúmina o cualquiera de los Excipientes. Su médico o profesional sanitario tendrá especial cuidado si el incremento anormal del volumen sanguíneo (hipervolemia) o la dilución sanguínea (hemodilución) pueden ser peligrosos para usted. Ejemplos de estas situaciones son: • la insuficiencia cardíaca que necesita tratarse con medicamentos (insuficiencia cardíaca descompensada),

	• la presión sanguínea elevada (hipertensión), • la expansión de la vena esofágica (varices esofágicas), • la acumulación anormal de líquido en el pulmón (edema pulmonar), • la predisposición a las hemorragias (diátesis hemorrágica), • la disminución grave de glóbulos rojos en la sangre (anemia grave), • la disminución grave de la excreción de orina debido a deficiencia de micción o deficiencia renal (anuria renal y postrenal). Pueden ocurrir reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad) que pueden llegar a ser graves y causar shock. Consulte con su médico o profesional sanitario inmediatamente si nota dichas reacciones durante la perfusión de ALBUREX ®. Su médico interrumpirá su administración por completo y comenzará el tratamiento apropiado Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a su situación, circulatoria puede producirse un aumento anormal del volumen de sangre (hipervolemia). Esto puede derivar en una sobrecarga del corazón y del sistema circulatorio (sobrecarga cardiovascular). Los primeros signos de dicha sobrecarga son dolor de cabeza y dificultad en la respiración o hinchazón de las venas del cuello (ingurgitación yugular). Consulte con su médico o profesional sanitario inmediatamente si se le presentan dichos síntomas. Su médico interrumpirá el tratamiento y controlará su circulación si fuese necesario. **Información sobre seguridad en relación a infecciones** Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se toman ciertas medidas para impedir la transmisión de infecciones a los pacientes, éstas incluyen: • La selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de que se excluyen los donantes en riesgo de ser portadores de infecciones, y • El análisis de cada donación individual y de las mezclas de plasma para buscar indicios de virus e infecciones. • Además, los fabricantes de estos productos incluyen pasos en el procesamiento de la sangre o plasma que pueden inactivar o eliminar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos obtenidos a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmitir infecciones. Esto es válido para virus emergentes o desconocidos y otros tipos de infecciones. No hay informes de infecciones víricas demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con los requerimientos de Farmacopea Europea y según los procesos establecidos. Se recomienda encarecidamente que cada vez que se le administre una dosis de Alburex 50 g/l, se deje constancia del nombre y número de lote del producto para mantener un registro de los lotes usados.
DOSIFICACIÓN	La dosis requerida depende de la talla del paciente, la gravedad del trauma o de la enfermedad o de la pérdida continua de fluido o proteína. Para determinar la dosis requerida deberá medirse el volumen circulante de sangre y no solo el nivel de albúmina plasmática. Si se administra albúmina humana, debe monitorearse regularmente el funcionamiento hemodinámico; esto puede incluir: • Presión arterial y ritmo cardiaco • Presión venosa central • Presión de la arteria pulmonar • Producción de orina • Electrolitos • Hematocrito / Hemoglobina

	Población pediátrica La posología en niños y adolescentes (0–18 años) deberá ser ajustada a los requerimientos individuales del paciente.

DUODECADRON SUSPENSIÓN INYECTABLE HYPACK x 1 mL

Código Producto: 0011561-0010315	

Datos Farmacéuticos	
Registro Sanitario	**Titular Registro Sanitario**
INVIMA 2023M-0006134-R2	Tecnoquímicas S.A. Calle 23 # 7-39
Compuesto Activo	**Fabricante**
Dexametasona Acetato equivalente a Dexametasona Dexametasona Sodio Fosfato equivalente a Dexametasona	Tecnoquímicas Planta San Nicolas
Forma Farmacéutica	**Modalidad del Registro Sanitario**
Suspensiones	Fabricar y Vender

Especificaciones de Calidad	
ENSAYO	**ESPECIFICACIÓN**
DESCRIPCIÓN	Suspensión lechosa blanca o casi blanca, libre de partículas extrañas envasado en HYPACK de color transparente.
VOLUMEN DE INYECCIÓN	Mínimo 1,0 mL
pH 25°C (UPS VIGENTE)	5.8 - 7.5
TIEMPO DE REDISPERSABILIDAD	Máximo 15 Segundos
TAMANO DE PARTICULA	Mínimo 95% Entre 0 - 20 Micras Ninguna mayor a 100 micras
UNIFORMIDAD DE DOSIS (UNIF. DE CONT.) Dexametasona (Presente como acetato)	Cumple L1 menor a 15
ENSAYO Dexametasona (Presente como Sodio Fosfato)	1.8 mg/mL - 2.42 mg/mL
ENSAYO Dexametasona (Presente como Acetato)	7.2 mg/mL - 9.24 mg/mL
Control Microbiológico Total:	
ESTERILIDAD (USP VIGENTE)	Estéril
ENDOTOXINAS BACTERIANAS (USP VIGENTE)	Menor a 43.48 UE/mL

Información General	
Material de Envase y Empaque	**Otras Presentaciones Comerciales**
Empaque Primario: Jeringa Prellenada, aguja estéril	Cajas por: 1, 2, 4, 6, 12 Jeringas prellenadas

Empaque Secundario: Caja Plegadiza	Muestra médica cajas por: 1 Jeringa prellenada Institucional cajas por: 1, 2, 4, 6, 12 Jeringas prellenadas
Instrucciones de Uso	**Vía de administración**
Según prescripción médica	Intramuscular Intra-articular Intralesional

Datos Clínicos	
Indicaciones	**Contraindicaciones y Advertencias**
Terapia corticosteroide	Úlcera péptica, infecciones fungosas sistémicas, osteoporosis grave. Psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos. Por su contenido de alcohol bencílico, está contraindicado en niños lactantes y prematuros
Condiciones de Almacenamiento	
Almacenar a temperatura inferior a 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta bajo fórmula médica.	

Actividad	***ELABORÓ***	***REVISÓ***	***AUTORIZÓ***
Firma y Fecha			
	2023-03-28	2023-03-29	2023-03-29
Nombre y Cargo	Olga Patricia Ospina C. *Coordinadora de Calidad*	Martha Soraya Rojas *Dir. Técnica y de Regulatorios*	Luperly Sabogal Martínez *Gerente General*

INFORMACION GENERAL	
Nombre del medicamento:	DIAZEPAM SOLUCION INYECTABLE 10 mg/2 mL
Nombre genérico:	Diazepam
Concentración:	Cada ampolla por 2 mL contiene Diazepam 10,0 mg
Composición cualitativa - cuantitativa	Cada 2 mL de Solución inyectable contiene: **PRINCIPIO ACTIVO:** Diazepam **EXCIPIENTES:** Propilenglicol Solución Buffer. (Composición de la solución: Hidróxido de Sodio 0.2M Fosfato Monopotásico 0.2M) Etanol Ácido Clorhídrico para ajustar pH Agua para inyectables C.S.P
Registro sanitario:	INVIMA 2023M-0011621-R2
Fecha de vencimiento del Registro sanitario:	2028/02/21
Vida útil:	(3) años a partir de la fecha de fabricación.
Almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.
Transporte refrigerado:	No

	PRESENTACIONES COMERCIALES:		
Descripción	**Código CUM**	**Código IUM**	**Código de Barras**
Caja por 100 ampollas de vidrio tipo I ámbar x 2 mL empacada o no en un blíster pack de PVC ó termoformado, empacada dentro de un estuche de cartulina o caja de cartón etiquetada o impresa.	20019151-7	1D1004291002100	7 800061 140201

INFORMACION FABRICANTE E IMPORTADOR		
Modalidad:	Importar y vender	
Titular:	Laboratorio Biosano S.A.	
Fabricante del producto:	Laboratorio Biosano S.A.	Biosano LABORATORIO
Importador:	• DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S. • PHARMA TRADING COLOMBIA ZF SAS.	
Condición de venta:	Con formula facultativa. Medicamento Esencial: Si ■ No ☐ Medicamento Control especial: Si ■ No ☐	

CLASIFICACION ATC DEL PRODUCTO					
ATC	**SUSTANCIA QUÍMICA**	**SISTEMA ORGÁNICO**	**GRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO QUÍMICO**
N05BA01	DIAZEPAM	SISTEMA NERVIOSO	PSICOLEPTICOS	ANSIOLITICOS	DERIVADOS DE LA BENZODIAZEPINA

RESUMEN FARMACOLOGICO

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

IM - Intramuscular
IV - Intravenosa

INDICACIONES

Anticonvulsivante, ansiolítico

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Miastenia grave. Adminístrese con precaución en glaucoma, insuficiencia renal y hepática. Puede producir somnolencia por lo que se debe evitar ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

Las Benzodiazepinas pueden modificar la capacidad de reacción cuando se manejan vehículos o máquinas de precisión.
Los pacientes que toman Diazepam deberán tener en cuenta en no realizar actividades peligrosas que requieran un estado de completa alerta mental, tales como manejo de maquinaria peligrosa o conducción de vehículos.
Debe evitarse la ingestión de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

En embarazo no se recomienda su uso en primer y tercer trimestre. Durante la lactancia debe ser evitada, ya que el Diazepam se excreta en la leche materna.

En los pacientes con depresión, el Diazepam solo actúa sobre el componente ansioso, por lo que no constituye por sí mismo un tratamiento de la depresión y puede eventualmente enmascarar algunos signos de la misma.

Por contener etanol como excipiente puede ser causa de riesgo en pacientes con enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas y en niños.
No se recomienda su uso en pacientes epilépticos que reciban tratamiento de larga duración con Diazepam (o cualquier otra benzodiazepina), Aunque el producto ejerce intrínsecamente un ligero efecto anticonvulsivante, la supresión brusca del efecto protector de un agonista benzodiazepinico puede dar lugar a convulsiones en pacientes epilépticos.

Se recomienda extremo cuidado al administrar Diazepam inyectable, especialmente por vía IV a pacientes graves o ancianos o con limitada reserva cardiaca o pulmonar, ya que existe la posibilidad que se presente apnea y/o paro cardiaco. El uso concomitante de barbitúricos, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central aumenta la depresión pulmonar o cardiaca con riesgo de aumento de apnea. Se recomienda tener un equipo de reanimación.
En los enfermos con insuficiencia cardiorrespiratoria moderada, así como en los insuficientes renales o hepáticos, se adaptará la posología a cada caso.
Debe utilizarse con precaución en pacientes con asma bronquial, bronquitis obstructiva crónica y arteriosclerosis.

Se tendrá especial cuidado en pacientes con miastenia grave, a los que se prescriba Diazepam, a causa de la debilidad preexistente.
Contraindicado en pacientes con glaucoma agudo.
Se aconseja una reducción de la dosis en los ancianos y enfermos hepáticos.

La dependencia es importante cuando se usan dosis elevadas durante periodos prolongados. Luego de la suspensión brusca puede aparecer depresión, insomnio por defecto rebote, nerviosismo, salivación y diarrea. Se ha descrito síndrome de abstinencia (estados convulsionantes, manifestaciones psicóticas y convulsiones) luego de la suspensión de dosis elevadas y administradas por largo tiempo

Dependencia
La dependencia se desarrolla lentamente, el cuadro de abstinencia aparece de 2 a 6 días después de suprimir el tratamiento y consiste en insomnio, pesadillas, ansiedad, mioclonias y en ocasiones convulsiones.

Advertencia: “No debe diluirse este producto, diciéndose administrar vía IM o IV directa”

PRESENTACIÓN MEDICAMENTO

- **CAJA DE 100 AMPOLLAS**



"Material de consulta exclusiva para profesionales de la salud."

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN MODIFICACIÓN	FECHA
00	Primera versión dentro del SGC.	2017/09/07
01	Actualización por renovación registro sanitario e imagen corporativa.	2023/03/13
02	Actualización adición de Importador.	2023/03/28



MARCA	**Diazoxius®**
NOMBRE GENÉRICO	Diazóxido 50 mg / mL Suspensión Oral
PRINCIPIO ACTIVO/ COMPOSICIÓN	Cada mL de Suspensión Oral contiene: Diazóxido 50 mg
FORMA FARMACÉUTICA	Suspensión Oral
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
REGISTRO SANITARIO	**INVIMA 2019M-0019093**
CLASIFICACION ATC	V03AH01
INDICACION	Para el tratamiento de la Hipoglicemia causada por el Hiperinsulinismo asociado con las siguientes condiciones:

	Elaborado por	**Revisado por**	**Aprobado por**
Nombre **Cargo** **Fecha**	Jonhatan Medina Analista de Asuntos Regulatorios 08/05/2024	Angélica Lozano Gerente Técnico y de Asuntos Regulatorios 08/05/2024	Angélica Lozano Gerente Técnico y de Asuntos Regulatorios 08/05/2024

	Adultos: Adenoma o carcinoma inoperable de células de los islotes de Langerhans o malignidad extrapancreática. Infantes y niños: Sensibilidad a la leucina, hiperplasia de células de los islotes de Langerhans, nesidioblastosis, malignidad extrapancreática, adenoma de las células de los islotes de Langerhans o adenomatosis. Puede ser usado de modo preoperatorio como una medida temporal y, de modo postoperatorio, si la hipoglicemia persiste. Deberá ser usado solo después de diagnosticarse hipoglicemia debida a una de las condiciones mencionadas anteriormente. Cuando otro tratamiento médico específico o el manejo quirúrgico no han sido exitoso o no es viable, debe considerarse el tratamiento con Diazóxido.
POSOLOGÍA	*Dosificación y Grupo etario:* La dosificación de Diazoxius® debe ser individualizada basándose en la severidad de la condición hipoglicémica, el nivel de glucosa en sangre y la respuesta clínica del paciente. La dosis deberá ser ajustada hasta que los efectos clínicos y de laboratorio deseados se produzcan con la menor cantidad del medicamento. Se deberá tener especial cuidado para asegurar la exactitud de la dosis en infantes y en niños jóvenes. *Adultos y niños:* La dosis diaria usual es de 3 a 8 mg/kg, dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 o 12 horas. En ciertas circunstancias, los pacientes con hipoglicemia refractaria pueden requerir de dosis mayores. Por lo general, la dosis de inicio apropiada es de 3 mg/kg/día, dividida en tres dosis iguales cada 8 horas. Así, un adulto promedio recibirá una dosis inicial de aproximadamente 200 mg al día. *Infantes y neonatos:* La dosis diaria usual es de 8 a 15 mg/kg dividida en dos o tres dosis iguales cada 8 a 12 horas. La dosis de inicio apropiada es de 10 mg/kg/día, dividida en tres dosis iguales cada 8 horas.
RECONSTITUCIÓN / FORMA DE ADMINISTRACIÓN	N.A.

CONTRAINDICACIONES	Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo, a otras tiazidas o a cualquiera de los componentes de la formulación. También está contraindicado en pacientes con hipoglicemia funcional.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS	Administrar con precaución a pacientes con reserva cardíaca comprometida, bilirrubina alta, hiperuricemia, gota, función renal deteriorada y/o mujeres en estado de embarazo o en periodo de lactancia. Se debe contar con supervisión médica y monitoreo regular de la respuesta clínica, glucosa en sangre, cetonas en orina, ácido úrico y niveles de electrolitos en suero. Se debe tratar inmediatamente y prestar vigilancia prolongada a pacientes con episodios agudos de cetoacidosis y coma hiperosmolar. Este producto contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deberán tomar este medicamento.
INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN	Como Diazóxido se fija ampliamente a proteínas plasmáticas, puede desplazar otras sustancias que también se ligan a proteínas, tales como la bilirrubina o los derivados cumarínicos, resultando en un aumento de los niveles sanguíneos de estas sustancias: • La administración concomitante con Fenitoína puede resultar en la pérdida del control de las convulsiones. • La administración concomitante con Tiazidas u otros diuréticos puede potenciar sus efectos hiperglicémicos e hiperuricémicos. • La administración concomitante con derivados cumarínicos puede requerir reducción en la dosis del anticoagulante. Debe ser considerado el efecto antihipertensivo del Diazóxido cuando se administra concomitantemente con agentes antihipertensivos.
FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	Administrar con precaución a mujeres en estado de embarazo o en periodo de lactancia. Los estudios de reproducción que utilizaron la preparación oral en ratas han revelado un aumento de la resorción fetal y un retraso en el parto, así como anomalías esqueléticas fetales; Se han observado pruebas de efectos teratogénicos esqueléticos y cardíacos en conejos con la administración

	intravenosa. También se ha demostrado que el fármaco cruza la barrera placentaria en animales y causa degeneración de las células beta pancreáticas fetales. Dado que no hay datos adecuados sobre los efectos fetales de este medicamento cuando se administra a mujeres embarazadas, no se ha establecido la seguridad durante el embarazo.
REACCIONES ADVERSAS	*Frecuentes:* Retención de líquidos y de sodio. *Poco frecuentes:* Hirsutismo del tipo lanugo, hiperglicemia, glicosuria, cetoacidosis, taquicardia, palpitaciones, aumento de los niveles de ácido úrico en suero, trombocitopenia con o sin púrpura, neutropenia, erupciones cutáneas, dolor de cabeza, debilidad y malestar. *Raras:* Cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetónico. *Muy raras:* Hipotensión, hipertensión, dolor en pecho y abdomen, anorexia, náuseas, vómito, íleo, diarrea, pérdida transitoria del gusto, eosinofilia, niveles bajos de hemoglobina y hematocrito, sangrado excesivo, disminución de la IgG, AST e incremento de la fosfatasa alcalina, azotemia, disminución en la depuración de creatinina, síndrome nefrótico reversible, hematuria, albuminuria, ansiedad, mareo, insomnio, polineuritis, parestesia, prurito, signos extrapiramidales, cataratas transitorias, hemorragia subconjuntival, escotoma anular, visión borrosa, diplopía, lagrimeo, dermatitis monilial, herpes, avance en la edad de los huesos, pérdida del cabello, fiebre, linfadenopatía, gota, pancreatitis aguda, galactorrea, aumento de ganglios en el pecho.
EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS	N.A.

SOBREDOSIS	Una sobredosis de Diazóxido causa una marcada hiperglucemia que puede estar asociada con cetoacidosis. Responderá a la pronta administración de insulina y a la restauración del balance de fluidos y electrolitos. Debido a la larga vida media del medicamento (aproximadamente 30 horas), los síntomas de sobredosis requieren una vigilancia prolongada por periodos de hasta siete días hasta que los niveles de glucosa en sangre se estabilicen dentro del rango normal.
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	El Diazóxido administrado por vía oral produce un rápido aumento relacionado con la dosis en el nivel de glucosa en sangre, debido principalmente a una inhibición de la liberación de insulina del páncreas y también a un efecto extrapancreático. El efecto hiperglucémico comienza dentro de una hora y generalmente no dura más de ocho horas en presencia de una función renal normal. Diazóxido disminuye la excreción de sodio y agua, lo que resulta en una retención de líquidos que puede ser clínicamente significativa. El efecto hipotensor del Diazóxido sobre la presión arterial no suele notarse con la administración oral. Esto contrasta con la preparación intravenosa de Diazóxido. Otras acciones farmacológicas de Diazóxido incluyen aumento del pulso; aumento de los niveles séricos de ácido úrico debido a la disminución de la excreción; aumento de los niveles séricos de ácidos grasos libres disminución de la excreción de cloruro; disminución del ácido para-aminohipúrico; (HAP) aclaramiento sin efecto apreciable sobre la tasa de filtración glomerular.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	Diazóxido se une extensamente (más del 90%) a las proteínas séricas y se excreta en los riñones. La semivida plasmática después de la administración I.V. es de 28 ± 8,3 horas. Los datos limitados sobre la administración oral revelaron una vida media de 24 y 36 horas en dos adultos. En cuatro niños de cuatro meses a seis años, la vida media plasmática varió de 9,5 a 24 horas con la administración oral a largo plazo. La vida media puede prolongarse después de una sobredosis y en pacientes con insuficiencia renal.
INCOMPATIBILIDADES	N.A.

ALMACENAMIENTO	Almacenar protegido de la luz en su envase y empaque original a temperatura inferior a 30 °C.
MATERIAL DE ENVASE	Frasco de vidrio tipo III transparente por 30 mL con gotero de poliestireno por 1 mL.
MATERIAL DE EMPAQUE	Caja plegadiza de cartón.
PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja con frasco de vidrio tipo III transparente por 30 mL con gotero de Poliestireno por 1 mL
VIDA ÚTIL	24 meses a partir de la fecha de fabricación (Sin abrir). Una vez abierto el frasco, el producto es estable durante 30 días, almacenado en su envase y empaque originales a temperatura entre 18°C – 25°C (ambiente) y HR inferior a 75%.
PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES	N.A.
TITULAR/IMPORTADOR	Vesalius Pharma S.A.S. Bogotá D.C., Colombia.
FABRICANTE	Severiano Fernández M & CIA. LIMITADA Bogotá D.C., Colombia. Eurofarma Colombia S.A.S. Bogotá D.C., Colombia.

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Razón de cambio	Fecha
01	Creación del documento	28/07/2021
02	Se modifica el código de la ficha técnica según procedimiento de Elaboración y Control de Documentos MC-POE-001	08/04/2022
03	Se actualiza formato. Se actualiza codificación. Se actualiza información técnica asociada a Indicaciones, contraindicaciones, advertencias, posología, reacciones adversas e interacciones conforme a *Acta No. 07 DE 2017 sesión ordinaria del 7 y 15 de Diciembre de 2017. Demás Información PROGLYCEM® brand of diazoxide Capsules Suspension, USP FOR ORAL ADMINISTRATION. (US FDA)*	06/06/2023
04	Se incluye tiempo de estabilidad del producto una vez abierto el envase. Información suministrada a partir de Prueba de uso y efectividad de preservante del producto.	08/05/2024

	Elaborado por	Revisado por	Aprobado por
Nombre **Cargo** **Fecha**	Jonhatan Medina Analista de Asuntos Regulatorios 08/05/2024	Angélica Lozano Gerente Técnico y de Asuntos Regulatorios 08/05/2024	Angélica Lozano Gerente Técnico y de Asuntos Regulatorios 08/05/2024

TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO

Nombre del producto: LERTUS FORTE® 50 mg - 50 mg

Características Generales	Especificación
DESCRIPCIÓN Y ASPECTO:	Caja x 1 blister x 10 comprimidos recubiertos
1. PRINCIPIO ACTIVO	Diclofenaco Sodico + Codeina Fosfato Hemihidratado
2. CONCENTRACIÓN	50 mg + 50 mg
3. FORMA FARMACÉUTICA	Comprimido recubierto
4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
5. CATEGORÍA TERAPÉUTICA	Analgésico no esteroideo anti-inflamatorio
6. ENVASE	
6.1 Descripción	Blister PVC + Aluminio
7. EMPAQUE	
7.1 Descripción	
7.2 Medidas	Alto 5,5 cm Largo 8,9 cm Ancho 2,4 cm
7.3 Color franja	Ninguna
7.4 Sello de seguridad	SI X NO
8. INSERTO	SI X NO
9. REGISTRO SANITARIO	
9.1 Número	INVIMA 2022 M-0004740-R2
9.2 Vigente hasta	23/12/2027
9.3 Fabricante	FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A. Waldino R. Lovera Esquina del Carmen, Municipio de Fernando de la Mora, Departamento Central del Paraguay.
9.4 Indicaciones	Control de dolores intensos después de intervenciones quirúrgicas, dolores de origen tumoral, especialmente en el caso de afecciones esqueléticas o edema peritumoral inflamatorio.
9.5 Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la sustancia activa codeína y/o diclofenaco o a otros antinflamatorios no esteroides, trastornos hemáticos sin diagnostico, ulcera gástrica o intestinal, meleina, insuficiencia respiratoria, crisis asmática, coma, embarazo, parto y administración a niños. El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardiaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Mujeres durante la lactancia.
9.6 Vida útil	36 meses
9.7 Condiciones de almacenamiento	Almacenar en su envase y empaque original a temperatura inferior a 30 °C.
10. CODIFICACIÓN	
	Codigo Barras: 7707204490769 Código CUM: 19955886-1 Código ATC: M01AB55
11. TOXICIDAD	
11.1 Citotóxico	SI NO **X**

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01065
	DICLOFENACO	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

Nombre Genérico:	Diclofenaco	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Diclofenaco grageas	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales	
Clase Terapéutica:	Analgésico, antiinflamatorio no esteroide		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Gragea	Cada gragea contiene: Diclofenaco sódico 50 mg	Oral	2 años	INVIMA 2022M-0003022-R2	M01AB05

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Grageas x 50 mg	19940375-4	N.A.	PT01065A	Blister x 10 grageas	7702184110652	Caja x 250 grageas	7702184010655	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 96 cajas	47702184010653

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Grageas x 50 mg	19940375-6	N.A.	PT01115A	Blister x 10 grageas	7702184110652	Caja x 500 grageas	7702184011157	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 50 cajas	27702184011151

Producto	**Empaque**					**Subempaque**					**Embalaje**				
	Dimensiones (mm)			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (kg)**	**Peso Bruto (kg)**
	Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)			Alto	Largo	Ancho (Profundo)		
Diclofenaco 50 mg Caja x 250 Grageas	78	125	36	52	92	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	275	308	516	5	9
Diclofenaco 50 mg Caja x 500 Grageas	78	125	66	104	184	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	275	308	516	5.2	9.5

**Los datos de pesos son aproximados*

"La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes. Cualquier copia de este documentos sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-01065
	DICLOFENACO	VERSIÓN: 02
		VIGENTE DESDE: 2022-10-06

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP – 01065 G	Se cambia el embalaje para la presentación caja x 500 grageas	2020-09-10
LEFP – 01065 Versión 01	Se cambia la codificación de LEFP a DPFP por solicitud de Gestión Integral Se cambia el embalaje del Diclofenaco x 50 mg de 101 a 96 cajas / corrugada, por lo mismo se cambia EAN 14 para esta presentación de embalaje. Se ajustan los números de los códigos CUM como aparecen en la página del INVIMA Se incluye casilla con información del código IUM	2022-05-16
DPFP-01065 Versión 01	Se actualiza el número de registro sanitario por renovación automática.	2022-09-26

MARISSA SIERRA MONSALVE	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Elaborado: MARISSA SIERRA MONSALVE	Revisado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ	Aprobado: JOHN HENDRYX COLORADO ROMERO
Cargo: AUXILIAR DIRECCIÓN TÉCNICA	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: GERENTE DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2022-09-26	Fecha: 2022-09-28	Fecha: 2022-09-29

Información Para Prescribir
Diclofenaco Sódico 75 mg/3 mL

Ítem	Descripción
Nombre del medicamento	Diclofenaco Sódico 75 mg/3 mL
Composición	Cada ampolla de 3 mL contiene: Diclofenaco Sódico 75 mg. Excipientes c.s.p.
Forma farmacéutica	Solución Inyectable
Clasificación terapéutica	Grupo farmacoterapéutico: M01AB05, productos antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroideos, derivados del ácido acético y sustancias relacionadas.
Vía de administración	I.M. / I.V.
Datos Clínicos	
Indicaciones[1]	Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.
Dosis y Posología[5]	**Adultos** 75 mg una vez al día. Excepcionalmente, en casos graves, pueden administrarse dos inyecciones diarias separadas por un intervalo de varias horas. El diclofenaco inyectable no debe administrarse durante más de dos días. Una vez pasada la crisis aguda, se continuará el tratamiento con diclofenaco en comprimidos o supositorios. Si se combina una ampolla con cualquiera de las dos otras formas farmacéuticas, la dosificación no sobrepasará los 150 mg/día. **Poblaciones especiales** **Población pediátrica** Debido a la dosis de Diclofenaco 75 mg solución inyectable las ampollas no son adecuadas para su uso en niños y en adolescentes. **Pacientes de edad avanzada (de más de 65 años)** La farmacocinética de diclofenaco no se altera en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, al igual que con cualquier antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con diclofenaco, deberán adoptarse precauciones en el tratamiento de estos pacientes, que por lo general son más propensos a los efectos secundarios y que tienen más probabilidad de presentar alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática y de recibir medicación concomitante. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal. Generalmente no se considera necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración. **Con factores de riesgo cardiovasculares** Los pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular solo deben tratarse con Diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. **Insuficiencia renal** Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis. Se recomienda precaución al administrar diclofenaco a los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. **Insuficiencia hepática** Diclofenaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se han llevado a cabo estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, no se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de dosis.

	Se recomienda precaución al administrar diclofenaco a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
Contraindicacione$_2$	• Hipersensibilidad conocida al principio activo, al metabisulfito sódico o a cualquiera de los demás excipientes. • Úlcera gástrica o intestinal activa, hemorragia o perforación gástrica o intestinal • Último trimestre del embarazo • Insuficiencia hepática. • Insuficiencia renal. • Insuficiencia cardíaca grave • Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) • Como otros antinflamatorios no esteroides (AINE), también está contraindicado en pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico u otros AINE desencadenan crisis de asma, urticaria o rinitis aguda. •
Advertencias y precauciones$_{2,3,4}$	**Efectos gastrointestinales** Con todos los AINE (entre ellos el diclofenaco) se han notificado casos de úlcera hemorrágica o perforación gastrointestinales que pueden ser mortales y que pueden presentarse en cualquier momento del tratamiento con o sin síntomas premonitorios o antecedentes gastrointestinales graves. Esto generalmente tiene consecuencias más graves en los ancianos. Si un paciente tratado con Diclofenaco presenta hemorragia o úlcera gastrointestinal, debe suspenderse el tratamiento. Como con todos los AINE es indispensable una supervisión médica estricta y un cuidado particular al prescribir Diclofenaco a pacientes con síntomas de trastornos digestivos o antecedentes de úlcera, hemorragia o perforación gástricas o intestinales. El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta con dosis crecientes de AINE y en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, así como en los ancianos. Para reducir el riesgo de toxicidad gastrointestinal en los ancianos y en los pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo en los que sufrieron complicaciones como hemorragia o perforación, debe usarse la menor dosis eficaz para el tratamiento inicial y de mantenimiento. Debe considerarse la asociación con fármacos protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) en tales pacientes, así como en aquellos que requieren la coadministración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales. Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, sobre todo los ancianos, deberán señalar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal). Se recomienda precaución en caso de coadministración de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides sistémicos, anticoagulantes, antiplaquetarios o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. También se requiere una supervisión médica estricta y precaución en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, ya que su estado está sujeto a agudizaciones. **Efectos cardiovasculares** El tratamiento con AINE, entre ellos el diclofenaco, sobre todo con dosis elevadas y durante un tiempo prolongado, se asocia con un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves (incluidos infartos de miocardio y accidente cerebrovascular). De manera general, se desaconseja el tratamiento con Diclofenaco en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada (insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica comprobada, arteriopatía periférica) o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento con Diclofenaco en dichos pacientes y en los que presentan factores importantes de riesgo cardiovascular (como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y tabaquismo), sólo deberán recibirlo tras un análisis cuidadoso de

su caso particular y administrando únicamente dosis ≤100 mg al día si el tratamiento inicial con la solución inyectable se continúa durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios. Dado que los riesgos cardiovasculares asociados con el diclofenaco pueden aumentar con la dosis y la duración de la exposición, deberá usarse la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. Deberá evaluarse periódicamente la necesidad de alivio sintomático del paciente y su respuesta al tratamiento, sobre todo si el tratamiento inicial con la solución inyectable se continúa durante más de 4 semanas con comprimidos o supositorios. Los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de acontecimientos arteriotrombóticos graves (como dolor torácico, disnea, debilidad, disartria), que pueden manifestarse sin aviso previo. Informar al paciente que debe consultar inmediatamente a un médico en caso de producirse un acontecimiento de esta índole.

Efectos hemáticos
Durante tratamiento prolongado con Diclofenaco se recomienda vigilar el recuento sanguíneo, como con cualquier otro AINE. Como otros AINE, Diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con anomalías hemostáticas deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos respiratorios (asma preexistente)
En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, tumefacción de la mucosa nasal (pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (en especial si se acompañan de síntomas alérgicos de tipo rinitis), las reacciones producidas por los AINE como agudizaciones del asma (intolerancia a los analgésicos o síndrome de asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria, son más frecuentes que en otros pacientes. Por consiguiente, se recomienda tomar precauciones especiales en tales pacientes y estar preparado para una urgencia vital. Esto se aplica también a pacientes alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, aquellos con reacciones cutáneas, prurito o urticaria. Se recomienda precaución particular al utilizar Diclofenaco por vía parenteral en pacientes con asma bronquial, debido a una posible agudización de los síntomas.

Efectos hepatobiliares
Es necesaria una supervisión médica estricta al prescribir Diclofenaco a pacientes con disfunción hepática, ya que su estado puede agravarse. Al igual que con otros AINE, pueden producirse elevaciones de una o varias enzimas hepáticas con el diclofenaco. Durante el tratamiento prolongado con Diclofenaco está indicado un control regular de la función hepática como medida preventiva. Si persisten o empeoran los valores anormales de las pruebas de la función hepática, si surgen signos o síntomas clínicos indicativos de hepatopatía o en presencia de otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, exantema), debe suspenderse el tratamiento con Diclofenaco. Con el uso del diclofenaco puede ocurrir hepatitis, sin síntomas prodrómicos. Se recomienda precaución al utilizar Diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar una crisis.

Reacciones cutáneas
Los AINE (incluido Diclofenaco) se han asociado muy raramente con reacciones cutáneas graves, a veces mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo de sufrir estas reacciones parece ser mayor al principio del tratamiento, pues la mayoría de ellas aparecen durante el primer mes. Debe suspenderse la administración de Diclofenaco inmediatamente si se observan erupciones cutáneas, lesiones de la mucosa o algún otro signo de hipersensibilidad. Con el diclofenaco, al igual que con otros AINE, pueden producirse raramente reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas o anafilactoides, en sujetos que no habían sido expuestos con anterioridad al medicamento.

	Efectos renales Dado que el tratamiento con AINE, entre ellos el diclofenaco, se ha asociado con retención de líquidos y edema, se requiere un cuidado particular en pacientes con disfunción cardíaca o renal o con antecedentes de hipertensión, en los ancianos, en pacientes que reciben un tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que pueden afectar significativamente la función renal y en aquellos con una disminución importante del volumen de líquido extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una intervención quirúrgica mayor. Como precaución se recomienda vigilar la función renal al utilizar Diclofenaco en tales casos. Suele haber reversión al estado preterapéutico al suspender el tratamiento. **Pacientes geriátricos** Por razones médicas evidentes, se requiere precaución en los ancianos. En particular, en pacientes de edad avanzada frágiles o de bajo peso, se recomienda utilizar la menor dosis que sea eficaz. **Interacción con AINE** Debe evitarse la coadministración de Diclofenaco y AINE sistémicos, como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, debido al riesgo de efectos indeseados. **Enmascaramiento de signos de infección** Como otros AINE, Diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de infección debido a sus propiedades farmacodinámicas **Precauciones sobre excipientes[3,4]:** • Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. • Contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede ocasionar graves reacciones de tipo alérgico (urticaria, escozor, jadeo, anafilaxis, ataques severos de asma) en ciertas personas susceptibles. • Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.
Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción[5]	• **Litio:** si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio. • **Digoxina:** Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina. • **Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo):** hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco. • **Fármacos antihipertensivos**: como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (como beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución especialmente los pacientes de edad avanzada y deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de iECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad. • **Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia**: el tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

	• **Otros AINEs y corticosteroides**: la administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales. • **Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios**: se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes. • **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal. • **Antidiabéticos:** los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante. • **Metotrexato**: Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metrotrexato por tanto aumenta los niveles de metrotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad de este. • **Ciclosporina**: Diclofenaco al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina. • **Quinolonas**: existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs. **Ceftriaxona**: hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco. • **Fenitoína:** cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína. • **Alcohol:** se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos. • **Misoprostol:** se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos. • **Pentazocina:** hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos. • **Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol)**: hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenaco por reducción de su absorción. **Inductores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.
Fertilidad, embarazo y lactancia[5]	**<u>Embarazo</u>** **Primer y segundo trimestre de la gestación** La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente a la gestación y/o el desarrollo del embrión feto. Datos procedentes de estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como AINEs) en etapas tempranas de la gestación, sin embargo, los datos generales en cuanto a abortos espontáneos no son concluyentes. El riesgo absoluto de malformaciones cardíacas se

	incrementó entre el 1% y el 1,5% aproximadamente. Parece que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En animales, se ha observado un aumento de pérdidas pre- y post-implementación y una mayor letalidad embriofetal, cuando se les administra inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Además, se ha notificado una mayor incidencia de malformaciones, como malformaciones cardiovasculares, en los animales a los que se les ha administrado un inhibidor de las síntesis de prostaglandinas durante el periodo de la organogénesis. Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, diclofenaco no debe administrarse a no ser que se considere estrictamente necesario. Si utiliza diclofenaco una mujer que intenta quedarse embarazada o durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la dosis y la duración del tratamiento deben reducirse lo máximo posible. **Tercer trimestre de la gestación** Durante el tercer trimestre de la gestación, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: • Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar) • Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidroamniosis. Al final del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a: • Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas. • Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. Consecuentemente, diclofenaco, como otros AINEs, está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo. **Lactancia** Como otros AINEs, diclofenaco pasa a la leche materna, en pequeñas cantidades. Por tanto, no deberá administrarse durante la lactancia para evitar efectos indeseados en el lactante. **Fertilidad** Como con AINEs, el uso de diclofenaco puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que estén siendo sometidas a un estudio de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria[5]	La influencia de diclofenaco sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes que experimenten trastornos visuales, mareos, vértigo, somnolencia u otros trastornos del sistema nervioso central, mientras estén en tratamiento con Diclofenaco deberán evitar conducir vehículos o manejar maquinaria.
Reacciones adversas[5]	Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis. Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000) a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).
Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Diclofenaco solución inyectable como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Infecciones e infestaciones	
Muy raras:	Absceso en el lugar de la inyección.
Frecuencia no conocida	Necrosis en el lugar de la inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
Muy raras:	Angioedema (inclusive edema facial)
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras:	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo
Raras:	Somnolencia.
Muy raras	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	
Muy raras	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Muy raras	Tinnitus, alteración del oído
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes*	Infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, palpitaciones, dolor torácico,
Frecuencia no conocida	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	
Muy raras	Hipertensión, vasculitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Raras	Asma (inclusive disnea).
Muy raras	Neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito.
Raras	Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación)

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Muy raras</td><td>Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis</td></tr>
<tr><td>Frecuencia no conocida</td><td>Colitis isquémica.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos hepatobiliares</td></tr>
<tr><td>Frecuentes</td><td>Aumento de las transaminasas séricas</td></tr>
<tr><td>Raras</td><td>Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática.</td></tr>
<tr><td>Casos aislados</td><td>Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</td></tr>
<tr><td>Frecuentes</td><td>Erupción</td></tr>
<tr><td>Raras</td><td>Urticaria</td></tr>
<tr><td>Muy raras</td><td>Dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein, prurito</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos renales y urinarios</td></tr>
<tr><td>Muy raras</td><td>Lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulointersticial, necrosis papilar renal.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</td></tr>
<tr><td>Frecuentes</td><td>Reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección</td></tr>
<tr><td>Raras</td><td>Edema, necrosis en el lugar de la inyección</td></tr>
</table>
* La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día)

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.
</td></tr>
<tr><td>Sobredosis[5]</td><td>Síntomas
No se conoce un cuadro típico resultado de una sobredosis con diclofenaco. En caso de sobredosificación, se pueden observar los síntomas siguientes: vómitos, hemorragia gastrointestinal, diarrea, mareos, tinnitus o convulsiones. En el caso de sobredosis significativa es posible que se produzca fallo renal agudo y daño hepático.
Tratamiento
Las medidas terapéuticas a tomar en caso de sobredosis aguda con AINEs, incluido el diclofenaco, consisten en medidas de apoyo y tratamiento sintomático. Estas medidas se deben aplicar en el caso de complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, trastorno gastrointestinal y depresión respiratoria.
Las medidas especiales como diuresis forzada, diálisis o hemoperfusión son probablemente poco útiles para eliminar los AINEs, incluido el diclofenaco, debido a su elevada tasa de fijación proteica y a su extenso metabolismo.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Propiedades Farmacológicas</td></tr>
<tr><td>Propiedades Farmacodinámicas[5]</td><td><u>Mecanismo de acción</u>
Diclofenaco es un compuesto no esteroideo con marcadas propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas, que ha sido</td></tr>
</table>

	demostrada experimentalmente, se considera que tiene una importante relación con su mecanismo de acción. Las prostaglandinas desempeñan un papel esencial en la aparición de la inflamación, del dolor y de la fiebre. Diclofenaco sódico no suprime in vitro la biosíntesis de proteoglicanos en el cartílago, a concentraciones equivalentes a las que se alcanzan en humanos. **Efectos farmacodinámicos** En las afecciones reumáticas, las propiedades antiinflamatorias y analgésicas del diclofenaco proporcionan una respuesta clínica caracterizada por una marcada mejoría de los signos y síntomas, tales como dolor en reposo, dolor en movimiento, rigidez matinal, tumefacción de las articulaciones, así como por una mejora de la capacidad funcional. Se ha comprobado el marcado efecto analgésico que proporciona el diclofenaco en los estados dolorosos no reumáticos de mediana gravedad y graves, efecto que se instaura a los 15-30 minutos de la administración. En las inflamaciones postraumáticas, el diclofenaco alivia y reduce la tumefacción inflamatoria y el edema traumático. Cuando se usa concomitantemente con opioides en el tratamiento del dolor postoperatorio, Diclofenaco 75 mg solución inyectable reduce significativamente la dosis necesaria de opioides. Diclofenaco 75 mg solución inyectable está especialmente indicado como tratamiento inicial en las enfermedades reumáticas inflamatorias y degenerativas, así como en los estados dolorosos debidos a inflamación de origen no reumático.
Propiedades farmacocinéticas[5]	**Absorción** Tras la inyección intramuscular de 75 mg de diclofenaco la absorción es inmediata y las concentraciones plasmáticas máximas medias de 2.5 microgramos/mL (8 micromol/L) se alcanzan al cabo de 20 minutos. Las concentraciones plasmáticas bajan rápidamente tras haber alcanzado un pico después de una inyección intramuscular o de la administración de comprimidos entéricos o supositorios. El área bajo la curva de concentración plasmática es aproximadamente el doble de la que se obtiene tras administración de la misma dosis por vía oral o rectal, debido a que aproximadamente la mitad de la dosis absorbida es metabolizada por el efecto de primer paso hepático cuando se administra por una de éstas dos vías. El perfil farmacocinético permanece inalterado tras administración repetida. No se produce acumulación siempre que se respeten los intervalos de dosificación recomendados. **Distribución** El diclofenaco se fija en un 99.7% a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina (99.4%). El volumen aparente de distribución calculado es de 0.12-0.17 l/kg. El diclofenaco pasa al líquido sinovial, obteniéndose las concentraciones máximas a las 2-4 horas de haberse alcanzado los valores plasmáticos máximos. La semivida aparente de eliminación a partir del líquido sinovial es de 3-6 horas. Dos horas después de alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, las concentraciones de sustancia activa son ya más elevadas en el líquido sinovial que en plasma y se mantienen más altas durante 12 horas. En una madre lactante, se han detectado bajas concentraciones de diclofenaco en leche materna (100 ng/mL). La cantidad estimada que el lactante podría haber ingerido tras mamar sería equivalente a 0,03 mg/Kg/dosis diaria. **Metabolismo o Biotransformación** La biotransformación del diclofenaco tiene lugar parte por glucuronidación de la molécula intacta, pero principalmente por hidroxilación simple y múltiple y metoxilación, dando lugar a varios metabolitos fenólicos (3´-hidroxi-, 4´-hidroxi-, 5-hidroxi-, 4´5-dihidroxi- y 3´-hidroxi-4´-metoxidiclofenaco), la mayoría de los cuales se convierten en gran parte en conjugados glucurónidos. Dos de estos metabolitos fenólicos son biológicamente activos, pero en mucho menor grado que el diclofenaco.

	Eliminación El aclaramiento plasmático del diclofenaco tras administración sistémica es de 263±56 ml/min. La semivida terminal en plasma es de 1-2 horas. Cuatro de los metabolitos, incluyendo los dos activos tienen también semividas plasmáticas cortas de 1-3 horas. Uno de los metabolitos, el 3´-hidroxi-4´- metoxidiclofenaco tiene una semivida plasmática mucho más larga. Sin embargo, este metabolito es prácticamente inactivo. Aproximadamente el 60% de la dosis administrada se excreta con la orina como conjugado glucurónido de la molécula intacta y como metabolitos, la mayoría de los cuales son también convertidos a conjugados glucurónidos. Menos del 1% se excreta como sustancia inalterada. El resto de la dosis se elimina en forma de metabolitos a través de la bilis con las heces. **Linealidad/ No linealidad** La cantidad absorbida es linealmente proporcional a la dosis administrada. **Poblaciones especiales** No se han observado diferencias relevantes en la absorción, metabolismo y excreción en función de la edad. En pacientes con trastornos renales, no se ha observado acumulación de sustancia activa inalterada, a partir de la cinética de dosis única, cuando se aplica la pauta posológica usual. Con un aclaramiento de creatinina <10 ml/min, los niveles plasmáticos calculados en estado estacionario son unas cuatro veces más elevados que en sujetos sanos. Sin embargo, los metabolitos se excretan finalmente a través de la bilis. En pacientes con hepatitis crónica o cirrosis no descompensada, la cinética del diclofenaco no se ve afectada.
Datos preclínicos de seguridad[5]	Los datos preclínicos obtenidos de estudios de toxicidad aguda y repetida, así como de estudios de genotoxicidad y cancerogénesis parecen indicar que el diclofenaco no presenta un riesgo específico para humanos a las dosis terapéuticas utilizadas. En los estudios preclínicos estándar en animales no hubo evidencia de potencial teratógeno de diclofenaco en ratones, ratas o conejos. Sin embargo, diclofenaco puede afectar negativamente a la gestación y/o desarrollo del embrión/ feto en mujeres. En ratas, diclofenaco no influyó en la fertilidad de los animales genitores, a excepción de un mínimo efecto fetal, a dosis tóxicas maternas. El desarrollo prenatal, perinatal y posnatal de las crías no se vio afectado. Sin embargo, el diclofenaco puede alterar la fertilidad en mujeres. La administración de AINEs, incluido diclofenaco, inhibe la ovulación en conejos, la implantación y placentación en ratas, y produce el cierre prematuro del conducto arterial en ratas preñadas. Diclofenaco, a dosis tóxicas maternas, se ha asociado en ratas a distocia, gestación prolongada, disminución de la supervivencia fetal y retraso del crecimiento intrauterino. Los efectos de diclofenaco en la reproducción y parto, así como en la constricción del conducto arterial en el útero son consecuencias farmacológicas de esta clase de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.
Datos Farmacéuticos	
Lista de excipientes	Propilenglicol Alcohol Bencílico Metabisulfito de Sodio Manitol Hidróxido de Sodio Agua para Inyección
Incompatibilidades[5]	La solución inyectable de Diclofenaco 75 mg no deberá mezclarse con otras soluciones inyectables.
Periodo de validez	36 meses

Precauciones especiales de conservación	Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente controlada no mayor a 25ªC.
Naturaleza y contenido del envase	Ampolla de vidrio incoloro tipo I
Modo de preparación	No aplica
Fecha de revisión de la monografía	**17.12.2019 y 02.12.2020 y 05.11.2021**
Referencias Bibliográficas	1. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Resolución No. 2013026891 de 1 de septiembre de 2013. 2. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta # 20. Numeral 3.13.40. Sesión ordinaria – Virtual. 15 y 16 de septiembre de 2015. Disponible en: https://www.invima.gov.co/documents/20143/1266653/Acta+No.+20+de+2015+SEMPB+PRIMERA+PARTE.pdf/1b2d997b-4804-5fd3-5deb-531b1e6d29b0?t=1561669396591 3. INVIMA. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Comisión Revisora. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Auto # 2020011354 de 19 de septiembre de 2020. 4. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human_en.pdf 5. Ficha Técnica. Voltarén 75 mg solución inyectable. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas del centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/55010/FT_55010.pdf

Histórico control de cambios Vitalis S.A.C.I.

Fecha	Versión	Tipo de Cambio	Responsable	Descripción
05.11.2021	4	Aprobación	**Ivon Ariza, M.D**	Aprobación
05.11.2021	4	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Se actualizan advertencias y precauciones sobre excipientes
04.12.2020	3	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
04.12.2020	3	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Modificación de contraindicaciones (acta INVIMA 18/2015)
03.12.2020	2	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
02.12.2020	2	Modificación	**Katalina Rodríguez**	Adición de información precauciones y advertencias excipientes (Auto INVIMA 2020011354, acta INVIMA 18/2015).
17.12.2019	1	Aprobación	**Luz Adriana Aristizabal, M.D**	Aprobación
17.12.2019	1	Creación	**Katalina Rodríguez**	Elaboración de IPP de acuerdo con acta 15/2018.

FARMACOL CHINOIN S.A.S.
Calle 64 No. 93 - 11, Bogotá D.C.
PBX: 57 (1) 3571880

1. **NOMBRE DEL PRODUCTO**

   VASOTON GEL

2. **NOMBRE GENERICO**

   AESCINA + HEPARINOIDE + SALICILATO DE DIETILAMINA

3. **FORMA FARMACEUTICA**

   GEL TÓPICO

4. **VIA DE ADMINISTRACION**

   TÓPICA (EXTERNA)

5. **COMPOSICION**

   Cada 100 gramos contiene:

AESCINA	1,0 g
HEPARINOIDE de Grado Oral	0,3 g
SALICILATO DE DIETILAMINA	5,0 g
Excipientes c.s.	

6. **PRESENTACION**

   CAJA CON TUBO X 40 gr

7. **INDICACIONES**

   TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LAS VÁRICES, ANALGÉSICO Y ANTIINFLAMATORIO TÓPICO.

8. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS**

   HIPERSENSIBILIDAD A LOS COMPONENTES. NO APLICAR EN MUCOSAS NI HERIDAS ABERTAS.

CORIA AUTORIZADA

DOCUMENTO INFORMATIVO
Este documento es propiedad de Farmacol Chinoin S.A.S y es para su uso interno exclusivamente

9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a menos de 30ºC en el envase aprobado.

10. REGISTRO SANITARIO

INVIMA 2008 M-OI 1596-RI

11. FABRICADO POR:

FARMACOL CHINOIN S.A.S. Bogotá D.C. Colombia.

Preparó	Revisó	Aprobó
Yeimy Lorena Garzón	Rosa González	Sonny González
Cargo: Analista de Calidad	**Cargo:** Quality Assurance	**Cargo:** Site Quality Head
Fecha: 17-05-18	**Fecha:** 17-05-18	**Fecha:** 18-05-18

COPIA AUTORIZADA

DOCUMENTO INFORMATIVO
Este documento es propiedad de Farmacol Chinoin S.A.S y es para su uso interno exclusivamente

LEGAL

PRODUCTO:	DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 50 mg CÁPSULAS
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2021M-0016650-R1
EXPEDIENTE:	20096034
MODALIDAD:	Fabricar y vender.
CONDICION DE VENTA:	Con prescripción médica.
VENCIMIENTO RS:	2026/10/21
TITULAR R.S.:	SALUS PHARMA LABS S.A.S
FABRICANTE:	NUTRI MACK S.A.S
CODIGO DE BARRAS:	7707367050763
VIDA UTIL:	2 años contados a partir de la fecha de fabricación.

TECNICA

FORMA FARMACEUTICA:	Cápsula dura
COMPOSICIÓN:	Cada cápsula contiene 50 mg de difenhidramina clorhidrato
PRESENTACIONES:	Caja por 10, 20, 30, 50 y 100 cápsulas cada una.
MATERIALES:	PVC , aluminio y papel maule
DESCRIPCION:	Cápsula dura de gelatina

FARMACOLOGIA

VIA DE ADMINISTRACION:	Oral
PROPIEDAD FARMACOLOGICA:	La difenhidramina posee propiedades antihistaminicas, anticolinérgicas y antitusivas. Los estudios realizados han demostrado que el efecto antitusivo es muy discreto respecto al afecto antihistamínico. La duración de la actividad de difenhidramina se estima entre 4 y 6 horas.
MECANISMO DE ACCION:	La parte activa de la molécula de dimenhidrinato, tiene propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas, antimuscarínicas, antieméticas y anestésicas locales. También muestra efectos depresores sobre el sistema nervioso central. Los efectos anticolinérgicos inhiben la

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

	estimulación vestibular y del laberinto que se produce en los viajes y en el vértigo. Los efectos antimuscarínicos son los responsables de la sedación, con la particularidad que se reducen progresivamente cuando el fármaco se administra repetidamente, desarrollándose tolerancia. El mecanismo de los efectos antieméticos del dimenhidrato no es conocido, aunque se sabe que el dimenhidrinato antagoniza la respuesta emética a la apomorfina.
FARMACOCINETICA:	El dimenhidrinato se administra por vía oral y parenteral, siendo muy bien absorbido. Los efectos antieméticos aparecen a los 15-30 minutos de su administración oral, a las 20-30 minutos después de su administración intramuscular y casi inmediatamente después de su administración intravenosa. La duración del efecto es de 3 a 6 horas. En un estudio en voluntarios sanos que masticaron durante 1 hora chicle con 25 mg de dimenhidrinato, las máximas concentraciones en plasma se observaron a las 2,6 horas. La semi-vida plasmática fue de 10 horas y el aclaramiento plasmático de: 9.0 ml x min (-1) x kg (-1). Se desconoce cómo se distribuye en el organismo, aunque la difenhidramina, la parte activa de la molécula, se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central. La difenhidramina es metabolizada extensamente en el hígado, eliminándose en forma de metabolitos en la orina de 24 horas. La semi-vida de eliminación de la difenhidramina es de 3.5 horas.
INDICACIONES:	Antihistamínico.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada es de 1 cápsula cada 6 h, Preferentemente junto a alimentos. La dosis máxima diaria será de 6 cápsulas de 50 mg (300 mg Clorhidrato de difenhidramina). Niños menores de 12 años: no se deberá administrar a niños menores de 12 años, excepto En el caso de que lo prescriba el médico. Dosis en ancianos: Se recomienda adecuar la dosis de adultos (ver farmacocinética en ancianos) Alteración hepática: Se deberá tener precaución en casos de disfunción hepática grave. Alteración renal: Será prudente aumentar el intervalo de dosis en sujetos con fallo renal de

	moderado a grave dependiendo de la velocidad de filtración glomerular (GFR); para valores de GFR de 10-50 ml/minuto se recomienda subir el intervalo a 9 horas, y hasta 12 horas para GFR<10 ml/minuto.
CONTRAINDICACIONES:	Hipersensibilidad a la difenhidramina y a antihistamínicos similares. Lactancia. Administrese con precaución a pacientes con glaucoma de Angulo estrecho, ulcera péptica, obstrucción piloro-duodenal, hipertrofia prostática, asma bronquial, hipertiroidismo, o hipertensión. Puede producir somnolencia, por lo tanto, debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran animo vigilante.
REACCIONES ADVERSAS:	Los efectos adversos asociados con el uso de la difenhidramina son poco comunes, e incluyen aturdimiento, somnolencia, alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento), sequedad de boca, nariz y garganta, dificultad en la micción, visión borrosa, hipotensión y fotosensibilidad. El uso prolongado puede disminuir o inhibir el flujo salivar, lo que podría contribuir a la aparición de caries y otras molestias bucales. Si aparecen éstas o cualquier otra reacción adversa no descrita previamente interrumpa el tratamiento y comuníquelas inmediatamente a su médico.
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:	Aumenta efecto sedante de: depresores del SNC. Aumento acción anticolinérgica con: antidepresivos triciclicos, IMAO, Atropina, Potencia efecto foto sensibilizador de otros fármacos. Lab: falso- en pruebas cutáneas con extractos alergénicos (suspender 3 dias antes)
TOXICIDAD:	En general la toxicidad ocurre después de una ingesta de 3 a 5 veces la dosis diaria usual. Para el caso de la Difenhidramina se estima una dosis letal oral de 20 a 40 mg/kg. Los niños son más susceptibles a los efectos tóxicos de los antihistamínicos que los adultos.
POSOLOGIA:	-Adultos y niños mayores de 12 años: La dosis recomendada es de 1 cápsula cada 6 h, preferentemente junto a alimentos. La dosis máxima diaria será de 6 cápsulas de Difenhidramina 50 mg (Difenhidramina Clorhidrato). -Niños menores de 12 años: Difenhidramina 50mg Cápsulas no se deberá administrar a niños menores de 12 años, excepto en el caso de que lo prescriba el médico.

"COPIA NO CONTROLADA" "DOCUMENTO ORIGINAL"

	-Dosis en ancianos: Se recomienda adecuar la dosis de adultos (ver farmacocinética en ancianos). -Alteración hepática: Se deberá tener precaución en casos de disfunción hepática grave. -Alteración renal: Será prudente aumentar el intervalo de dosis en sujetos con fallo renal de moderado a grave dependiendo de la velocidad de filtración glomerular (GFR); para valores de GFR de 10-50 ml/minuto se recomienda subir el intervalo a 9 horas, y hasta 12 horas para GFR<10 ml/minuto.
SOBREDOSIFICACION:	La sobredosificación se manifiesta como en cualquier sobredosis por antihistamínicos incluyendo somnolencia, hiperexia y efectos anticolinérgicos. A dosis altas, especialmente en niños pueden aparecer síntomas de colapso cardiovascular y excitación del SNC, incluyendo alucinaciones y convulsiones. A dosis masivas puede sobrevenir un coma. El tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático y de soporte. Se utilizarán medidas para promover un lavado gástrico rápido (con jarabe de ipecacuana para inducir émesis o lavado gástrico) y en casos de envenenamiento agudo, uso de carbón activo. En caso de que los efectos anticolinérgicos sean muy severos, se utilizará fisostigmina vía i.v. No utilizar estimulantes (analépticos) ya que pueden producir crisis convulsivas.

ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

TRANSPORTE:	Úsese transporte exclusivo para medicamentos, o en su defecto transporte separado de productos altamente contaminantes, como solventes, insecticidas, etc.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30ºC, en su envase y empaque original.
EMPAQUE:	84 plegadizas por corrugada No. 4
ARRUME:	Organice 8 corrugados por piso, y apile máximo hasta 6 pisos

CONTROL DE CAMBIOS

TITULO DOCUMENTO: FICHA TECNICA DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 50 mg CAPSULAS

CÓDIGO DOCUMENTO: FT-DT-016

No.	VERSIÓN	NATURALEZA DEL CAMBIO	FECHA
01	02	Actualización del documento. Cambio en su codificación de formato a ficha técnica.	23/10/2017
02	03	Actualización del número de Registro Sanitario, número de Expediente y Fecha de Vencimiento del Registro	03/05/2018
03	04	Se actualiza el nombre del producto y las indicaciones tal cual como figura en el Registro Sanitario. Se cambia el nombre del titular del Registro Sanitario a SALUS PHARMA LABS S.A.S. (actual) y el código de barras que figura esta incorrecto (770367050763) el correcto es:7707367050763	19/12/2019
04	05	Se incluye interacciones medicamentosas	05/10/2020
05	06	Actualización del número de Registro Sanitario, número de Expediente y Fecha de Vencimiento del Registro.	03/05/2022

"COPIA NO CONTROLADA"

"DOCUMENTO ORIGINAL"

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO		CÓDIGO: ID-F056
FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO TERMINADO **DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 12,5 mg/5mL JARABE**		
FECHA DE CREACIÓN: 01/08/2017	**FECHA DE MODIFICACIÓN: 28/09/2017**	**VERSIÓN: 01**

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

CÓDIGO Y VERSIÓN DEL CONTENIDO:	ID-FTPT034	06
FORMA FARMACÉUTICA:	Jarabe	
CONCENTRACIÓN:	0,250 g/100 mL (12,5 mg/5 mL)	
EXPEDIENTE:	19919306	
Nº REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2020 M-0000520-R2	
FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO:	24/02/2020	
FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO:	12/03/2025	
MEDICAMENTO ESENCIAL:	SI	
MEDICAMENTO DE CONTROL:	No	
TIEMPO DE VIDA ÚTIL:	36 Meses	
CÓDIGO ATC:	R06AA02	
TIPO DE VENTA:	Bajo formula médica	
CÓDIGO PRODUCTO:	0026	
FABRICANTE:	Laboratorios LAPROFF S.A	
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	Laboratorios LAPROFF S.A	

PRESENTACIONES APROBADAS:	**PRESENTACIÓN**	**CÓDIGO CUM**	**GTIN/EAN**
	Frasco PET Blanco x 120 mL Comercial	019919306-01	7703038060420
	Frasco PET Blanco x 120 mL Institucional	019919306-01	7703038061700

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRINCIPIO ACTIVO:	Difenhidramina Clorhidrato
COMPOSICIÓN:	Cada 100 mL contienen Difenhidramina Clorhidrato 0,250 g (12,5 mg/5 mL)
GRUPO ETARIO:	Niños y adultos
FORMA DE ADMINISTRACIÓN:	Según criterio médico
POSOLOGÍA:	Según criterio médico

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA: 22-09-2020

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	Oral
INDICACIÓN:	Antihistamínico coadyuvante en el manejo de: - Reacciones alérgicas con prurito, rash, urticaria y rinitis y conjuntivitis alérgicas - Cinetosis y trastornos vestibulares.
CONTRAINDICACIONES:	Está contraindicada en casos de hipersensibilidad a la difenhidramina o a sustancias de estructuras similares. Tener precaución en glaucoma, úlcera péptica, obstrucción píloro duodenal, hipertrofia prostática, asma e hipertiroidismo.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	La difenhidramina como todos los antihistamínicos H1 no debería ser usada en niños salvo en casos excepcionales. En los infantes las reacciones neurológicas pueden ser graves llegando a convulsiones. Los adultos deben ser advertidos de la somnolencia y sedación a fin de que eviten manejar máquinas y automóviles. No debe utilizarse en el embarazo ni durante el periodo de lactancia. Estudios en modelos animales han presentado un aumento en la velocidad de proliferación de líneas tumorales preexistentes de melanomas y fibrosarcomas. Su uso en mayores de 60 años causa con mayor frecuencia: mareo, sedación e hipotensión; la posología debe ajustarse en pacientes que padezcan insuficiencia renal y hepática
REACCIONES ADVERSAS:	La depresión del SNC inducida por la difenhidramina manifiesta como somnolencia, sedación y / o mareos Existe una considerable variabilidad de la respuesta de cada paciente a los efectos sedantes, por lo que los pacientes deben ser advertidos del posible deterioro de la agudeza mental. Estos efectos secundarios pueden desaparecer después de unos días de la medicación. Los pacientes geriátricos pueden estar más predispuestos a efectos adversos depresores del SNC, y la ingesta de etanol aumentará sedación. En un estudio para evaluar el rendimiento de conducción, difenhidramina se asoció con una coherencia a la conducción significativamente más pobre. Si la sedación persiste o es grave, puede ser aconsejable una reducción de la dosis o cambiar a un antagonista H1 no sedante. Otros posibles efectos del SNC incluyen dolor de cabeza y debilidad muscular. Los antagonistas H1 pueden causar una estimulación paradójica del SNC aunque esto es más probable que ocurra en los niños. Los síntomas pueden incluir inquietud, insomnio, palpitaciones, y en casos severos, convulsiones. La difenhidramina posee un grado significativo de efectos anticolinérgicos, que puede resultar en un engrosamiento de las secreciones bronquiales, xerostomía, retención urinaria, insomnio, nerviosismo, y/o visión borrosa. Los pacientes geriátricos son más susceptibles a estas reacciones adversas, ya que la actividad colinérgica endógena disminuye con la edad. Los antagonistas H1 pueden causar efectos adversos gastrointestinales como diarrea, estreñimiento o dolor abdominal. Este tipo de reacción adversa puede minimizarse a tomar el medicamento con las comidas o leche. Las respuestas cardiovasculares adversas pueden incluir taquicardia sinusal, extrasístoles, palpitaciones y/o arritmias cardíacas. Los bloqueantes a-adrenérgicos puede conducir a síntomas de hipotensión. La hipertensión también puede ocurrir, pero por lo general no es de importancia clínica.
INTERACCIONES:	La actividad anticolinérgica de los inhibidores de la monoaminooxidasa es mínima, aunque a veces se producen efectos anticolinérgicos. La mayoría de los fabricantes recomiendan que los antagonistas H1 no se utilicen en las dos semanas siguientes a un tratamiento con un IMAO. Dependiendo del agente específico, se pueden observar efectos anticolinérgicos aditivos cuando se utilizan fármacos con propiedades antimuscarínicos concomitantemente con otros antimuscarínicos. Los siguientes medicamentos poseen propiedades antimuscarinicos y debe usarse conjuntamente con cautela: la atropina y otros antimuscarínicos similares; algunos bloqueantes H1 (por ejemplo, carbinoxamina, clemastina, difenhidramina, metdilazina, prometazina, trimeprazina); algunas fenotiazinas (por ejemplo, la mesoridazina, promazina, tioridazina, trifluprómazina); algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, protriptilina) y otros fármacos con propiedades antimuscarínicas sustanciales

	como la clozapina, ciclobenzaprina y disopiramida. Los fármacos con un menor grado de efectos anticolinérgicos incluyen amantadina, bupropión, clorpromazina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, procainamida, y trimipramina. Los médicos deben tener en cuenta que los efectos antimuscarínicos pueden producirse no sólo en el músculo liso GI, sino que también pueden afectar la función de la vejiga, el ojo, y la regulación de la temperatura. La difenhidramina se puede utilizar para compensar las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos en los pacientes tratados con clozapina, haloperidol, loxapina, altas dosis de metoclopramida, molindona, fenotiazinas piperazínicas (por ejemplo, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina), pimozida, o tiotixeno. En estas situaciones, se utiliza terapéuticamente la difenhidramina, y por lo tanto, esta es una interacción medicamentosa deseable. Los médicos deben tener en cuenta que la difenhidramina también puede antagonizar los efectos terapéuticos de la metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal. Debido a que la difenhidramina provoca una sedación pronunciada, puede ocurrir un efecto depresor del SNC incrementado cuando se combina con otros depresores del SNC incluyendo entacapona, etanol, barbitúricos, ansiolíticos, sedantes y los hipnóticos, antipsicóticos, los agonistas opiáceos, butorfanol, nalbufina, pentazocina, u otro H1- bloqueantes. Los antagonistas H1 que no aparecen para potenciar los efectos de los depresores del SNC incluyen astemizol, loratadina y la terfenadina. Los datos en animales sugieren que la difenhidramina es un inhibidor débil de la aldehído oxidasa, sin embargo, los datos humanos son insuficientes. Aunque no se ha observado una interacción farmacocinética entre zaleplon y difenhidramina, dado que ambos fármacos tienen efectos sobre el SNC, es posible un efecto farmacodinámico aditivo.
MECANISMO DE ACCIÓN:	La difenhidramina compite con la histamina libre para la unión en los sitios receptores H1. La difenhidramina antagoniza competitivamente los efectos de la histamina sobre los receptores H1 en el tracto digestivo, útero, vasos sanguíneos grandes, y el músculo bronquial. El bloqueo de los receptores H1 también suprime la formación de edema, erupción y prurito que resultan de la actividad histaminica. Los antagonistas H1 poseen propiedades anticolinérgicas en diversos grados; los derivados de etanolamina tienen mayor actividad anticolinérgica que los otros antihistamínicos, lo que probablemente explica la acción antidiscinetica de la difenhidramina. Esta acción anticolinérgica parece ser debido a un efecto antimuscarínico central, que también puede ser responsable de sus efectos antieméticos, aunque el mecanismo exacto es desconocido. La difenhidramina tiene una acción supresora directa en el centro de la tos y causa sedación a través de la depresión del SNC.
FARMACOCINÉTICA:	La difenhidramina se puede administrar por vía oral, tópica, intravenosa, o intramuscular. En general, los antagonistas H1 se absorben bien en el tracto gastrointestinal, pero tienen Una solubilidad variable, lo que afecta en última instancia, el inicio de acción. Los antagonistas H1 menos solubles tienen un inicio de acción más lento y son menos propensos a causar toxicidad. El inicio de la acción después de la administración oral de difenhidramina se produce en 15-30 minutos, mientras que las concentraciones máximas se alcanzan en alrededor de 2-4 horas. La duración de acción varía de 4-6 horas. El máximo efecto sedante de la droga se produce entre 1-3 horas. La difenhidramina se une extensamente a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos del cuerpo, y que atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. La difenhidramina se metaboliza en el hígado para producir ácido difenilmetoxiacético, que es posteriormente conjugado. También se forman otros metabolitos. La semi-vida plasmática es de entre 2-8 horas. La mayoría fármaco inalterado y sus metabolitos se excretan por vía renal en las 24-48 horas siguientes a una dosis.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA:	Según criterio médico
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EMBARAZO	La difenhidramina se clasifica dentro de la categoría C del embarazo. Los antagonistas H1 no son recomendados generalmente para uso durante el

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA: 22-09-2020

	embarazo, especialmente durante el tercer trimestre, debido al riesgo de acumulación en el feto. Debido a que no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas, la difenhidramina se debe considerar durante el embarazo cuando los beneficios del tratamiento son mayores que los riesgos para el feto.
GRUPO TERAPÉUTICO	Antihistamínico para uso sistémico
SUBGRUPO TERAPÉUTICO:	Antihistamínico para uso sistémico
SISTEMA ORGÁNICO:	Sistema respiratorio
EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:	Almacenar en su envase y empaque original a temperaturas menores de 30°C
FOTOSENSIBLE:	No
TERMOLÁBIL:	No
HIGROSCÓPICO:	No
PREPARACIÓN Y CONSERVACIÓN (POST-APERTURA)	Preparación N/A. Post apertura debe consumirse según posología; el producto restante debe desecharse.

CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS

ASPECTO:	Líquido translúcido, libre de partículas, incoloro y con olor a canela	
COLOR:	Incoloro	
OLOR	Canela	
SABOR:	Característico	
VOLUMEN DE ENTREGA:	1. El volumen promedio del líquido obtenido a partir de 10 frascos no es menor de 100% (120 mL), y el volumen de ningún frasco es menor de 95% (114 mL), del volumen declarado en la etiqueta. 2. El volumen promedio del líquido obtenido de 30 frascos no es menor de 100% (120 ml) y no más de uno de los 30 frascos es menor de 95% (114 mL), pero mayor del 90 % (108 mL) del volumen declarado en la etiqueta	
IDENTIFICACIÓN:	A UV: El espectro UV del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar. B. HPLC: El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución de prueba es similar al pico principal obtenido en el cromatograma de la solución estándar.	
VALORACIÓN:	Entre 90,0 % y 110,0 % de la cantidad declarada de Difenhidramina Clorhidrato.	
pH:	4,5 +/-1,0 (Entre 3,5 y 5,5)	
DENSIDAD A 25 ° C:	1,260 g/mL ± 0,03 g/mL (entre 1,230 g/mL y 1,290 g/mL)	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO:	Recuento total de microorganismos aerobios	≤ 200 UFC/mL
	Recuento total combinado de hongos y levaduras	≤ 20 UFC/mL
	Escherichia coli	Ausente/mL
	Salmonella spp	Ausente/10 mL
	Staphylococcus aureus	Ausente/mL
	Pseudomona aeruginosa	Ausente/mL

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO

ENVASE PRIMARIO:	Frasco PET Blanco x 120 mL Tapa Plástica Blanca # 28 con liner EVA
MATERIAL:	Frasco: Tereftalato de Polietileno (PET) Tapa: Cuerpo y banda de seguridad en polipropileno (PP) con liner en etilvinilacetato (EVA)
COLOR:	Frasco: Blanco Tapa: Blanca
CAPACIDAD DE REBOSE:	148,0mL +/- 1,0 mL (147,0 mL – 149,0 mL) con agua purificada
ALTO:	10,8 cm +/- 0,1 cm
DIÁMETRO DEL CUERPO:	5,0 cm +/- 0,1 cm

PESO BRUTO:	177,2 g
PESO NETO:	153,7 g
TARA:	23,5 g

CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO

N/A

CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE

CANTIDAD EMBALAJE:	120 unidades
MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES:	9 cajas corrugadas
PESO BRUTO EMBALAJE:	22,0 kg
DIMENSIONES EMBALAJE:	50,2 cm de largo x 30,5 cm de ancho x 22,8 cm de alto

BIBLIOGRAFÍA

http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d022.htm

OBSERVACIONES

N/A

CONTROL DE CAMBIOS:

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
01	Se agrega ítem bibliografía. Actualización en información farmacológica.	Leidy Posada 09/11/2017
02	En ítem: características fisicoquímicas se colocan especificaciones de límite microbiológico. En ítem: características de empaque primario se adiciona la medida del diámetro del cuerpo.	Leidy Posada 05/06/2018
03	En información farmacológica se agrega ítem: Grupo etario En características fisicoquímicas se cambian identificación A, especificación de pH y especificación de densidad a 25° C según método analítico ID-MAPT034 versión 07	Leidy Posada 22/08/2018
04	En información de características de material de empaque primario se anexan ítems: peso bruto, peso neto, tara.	01/10/2018
05	En información del producto se actualiza información correspondiente a la renovación del Registro sanitario, en las presentaciones aprobadas se inactiva el CUM 02 conforme a lo descrito en página web INVIMA de consulta de registros sanitarios.	Leidy Posada 15/04/2020

COPIA DOCUMENTO EXTERNO
LABORATORIOS LAPROFF S.A.
FECHA: 22-09-2020

	En información farmacológica se actualizan indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias conforme a lo estipulado en la renovación del registro sanitario. Se actualizan características fisicoquímicas conforme a método analítico con código ID- MAPT-034 VERSIÓN 08 En características de embalaje se anexan ítems: Peso bruto de embalaje y dimensiones de embalaje.	
06	Se modifican las características de material de empaque primario: se incluye la tapa, se elimina el peso del frasco y se modifican las dimensiones de alto y diámetro teniendo en cuenta todo el sistema de envase y se actualizan los pesos. Se actualizan las características de embalaje.	Diego Ospina B. 09/09/2020

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
18-09-2020	18-09-2020	18/09/20
Leidy Posada Jefe Asuntos Regulatorios	Lina Marcela Ruiz Jefe Gestión Calidad	Carlos Mario García R. Director Técnico - Jefe de Investigación y Desarrollo

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO			
NOMBRE, CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA	DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 10 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE		
Nº REGISTRO SANITARIO	Colombia: INVIMA 2017M-0005582-R1 Panamá: 76361	FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO	Colombia: 26/09/2013 Panamá: 11/08/2022
EXPEDIENTE	Colombia: 19962547 Panamá: LIBRO Nº: LXXIV Folio: 135	FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO SANITARIO	Colombia:12/06/2022 Panamá: 11/08/2027
MEDICAMENTO ESENCIAL	SI	MEDICAMENTO DE CONTROL ESPECIAL	NO
VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA	SI	TIEMPO DE VIDA ÚTIL	36 meses.
FABRICANTE	Viteco S.A.	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	Laboratorios Licol S.A.S.

PRESENTACIONES AUTORIZADAS POR EL INVIMA	PRESENTACIÓN	CÓDIGO CUM	CÓDIGO ATC	CÓDIGO DE BARRAS	CODIGO IUM
	Caja plegadiza por 10 ampollas de vidrio tipo I con pirograbado color verde por 5 mL, cada una y cuna termo formada en PET.	19962547-01	R06AA02	7705451000267	EN TRÁMITE
	Caja plegadiza por 25 ampollas de vidrio tipo I con pirograbado color verde por 1mL, cada una y cuna termo formada en PET.	19962547-02		7705451000243	EN TRÁMITE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA	
PRINCIPIO ACTIVO	Difenhidramina Clorhidrato.
COMPOSICIÓN	Cada mL contiene: 10 mg Difenhidramina Clorhidrato. Excipientes (Agua para inyección) c.s.p 1 mL.
INDICACIONES	Antihistamínico.
DOSIS	Según prescripción médica.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	IM – intramuscular. IV – intravenosa.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	Hipersensibilidad a los componentes, afecciones cardiacas severas, hipertiroidismo, hipertensión. Administrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática
REACCIONES ADVERSAS	La depresión del SNC inducida por la Difenhidramina manifiesta como somnolencia, sedación y/o mareos Existe una considerable variabilidad de la respuesta de cada paciente a los efectos sedantes, por lo que los pacientes deben ser advertidos del posible deterioro de la agudeza mental. Estos efectos secundarios pueden desaparecer después de unos días de la medicación. Los pacientes geriátricos pueden estar más predispuestos a efectos adversos depresores del SNC, y la ingesta de etanol aumentará sedación. En un estudio doble ciego para evaluar el rendimiento de conducción, Difenhidramina se asoció con una coherencia a la conducción significativamente más pobre (es decir, la capacidad para mantener la velocidad apropiada basada en modelo de simulador que varía su velocidad) en comparación con etanol, fexofenadina, o placebo. El estudio también mostró que los pacientes que recibieron Difenhidramina tenían más probabilidades de cruzar la línea central de la carretera que los que recibieron fexofenadina o placebo. Si la sedación persiste o es grave, puede ser aconsejable una reducción de la dosis o cambiar a un antagonista H1 no sedante. Otros posibles efectos del SNC incluyen dolor de cabeza y debilidad muscular. Los antagonistas H1 pueden causar una estimulación paradójica del SNC aunque esto es más probable que ocurra en los niños. Los síntomas pueden incluir inquietud, insomnio, palpitaciones, y en casos severos, convulsiones. La Difenhidramina posee un grado significativo de efectos anticolinérgicos, que puede resultar en un engrosamiento de las secreciones bronquiales, xerostomía, retención urinaria, insomnio, nerviosismo, y/o visión borrosa. Los pacientes geriátricos son más susceptibles a estas reacciones adversas, ya que la actividad colinérgica endógena disminuye con la edad. Los antagonistas H1 pueden causar efectos adversos gastrointestinales como diarrea, estreñimiento o dolor abdominal. Este tipo de reacción adversa puede minimizarse a tomar el medicamento con las comidas o leche.

COPIA NO CONTROLADA

COPIA NO CONTROLADA

		VERSIÓN	05
	ELABORADO	**REVISADO**	**APROBADO**
NOMBRE	Claudia Ortiz / Ángela Giraldo	Santiago Arango	Andrea Sánchez
CARGO	Asistente Técnico / Director Técnico	Jefe Control de Calidad	Jefe Gestión de Calidad
FIRMA	C.Ortiz / A. Giraldo	SArango	Asanchez.
FECHA	05-09-22	15/09/22	08/11/22.

DOCUMENTO ORIGINAL

	Las respuestas cardiovasculares adversas son susceptibles de ser asociadas con las propiedades anticolinérgicos o los efectos anestésicos tipo-quinidina de algunos antagonistas H1. Estas respuestas pueden incluir taquicardia sinusal, extrasístoles, palpitaciones y/o arritmias cardiacas. Los bloqueantes a-adrenérgicos puede conducir a síntomas de hipotensión. La hipertensión también puede ocurrir, pero por lo general no es de importancia clínica. La aplicación tópica de difenhidramina puede causar dermatitis de contacto a través de una respuesta mediada por células T. Aunque esta reacción puede ocurrir después de la administración sistémica, es más comúnmente el resultado del uso tópico de la droga. También se ha observado una reacción de hipersensibilidad a través de la formación de un hapteno. Una vez que se ha producido esta reacción, puede ocurrir una sensibilidad cruzada entre la difenhidramina tópica y administrada por vía oral. Puede ocurrir foto sensibilidad después de la administración tópica u oral de los antagonistas H1.
INTERACCIONES	La actividad anticolinérgica de los inhibidores de la monoaminooxidasa mínima, aunque a veces se producen efectos anticolinérgicos. La mayoría de los fabricantes recomiendan que los antagonistas H1 no se utilicen en las dos semanas siguientes a un tratamiento con un IMAO. Dependiendo del agente específico, se pueden observar efectos anticolinérgicos aditivos cuando se utilizan fármacos con propiedades antimuscarínicos concomitantemente con otros antimuscarínicos. Los siguientes medicamentos poseen propiedades antimuscarínicos y debe usarse conjuntamente con cautela: la atropina y otros antimuscarínicos similares; algunos bloqueantes H1 (por ejemplo, carbinoxamina, clemastina, difenhidramina, metdilazina, prometazina, trimeprazina); algunas fenotiazinas (por ejemplo, la mesoridazina, promazina, tioridazina, trifluprómazina); algunos antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, protriptilina) y otros fármacos con propiedades antimuscarínicas sustanciales como la clozapina, ciclobenzaprina y disopiramida. Los fármacos con un menor grado de efectos anticolinérgicos incluyen amantadina, bupropión, clorpromazina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, procainamida, y trimipramina. Los médicos deben tener en cuenta que los efectos antimuscarínicos pueden producirse no sólo en el músculo liso GI, sino que también pueden afectar la función de la vejiga, el ojo, y la regulación de la temperatura. La difenhidramina se puede utilizar para compensar las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos en los pacientes tratados con clozapina, haloperidol, loxapina, altas dosis de metoclopramida, molindona, fenotiazinas piperazínicas (por ejemplo, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina), pimozida, o tiotixeno. En estas situaciones, se utiliza terapéuticamente la difenhidramina, y por lo tanto, esta es una interacción medicamentosa deseable. Los médicos deben tener en cuenta que la difenhidramina también puede antagonizar los efectos terapéuticos de la metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal. Debido a que la difenhidramina provoca una sedación pronunciada, puede ocurrir un efecto depresor del SNC incrementado cuando se combina con otros depresores del SNC incluyendo entacapona, etanol, barbitúricos, ansiolíticos, sedantes y los hipnóticos, antipsicóticos, los agonistas opiáceos, butorfanol, nalbufina, pentazocina, u otro H1-bloqueantes. Los antagonistas H1 que no aparecen para potenciar los efectos de los depresores del SNC incluyen astemizol, loratadina y la terfenadina. Los datos en animales sugieren que la difenhidramina es un inhibidor débil del aldehído oxidasa, sin embargo, los datos humanos son insuficientes. Aunque no se ha observado una interacción farmacocinética entre zaleplon y difenhidramina, dado que ambos fármacos tienen efectos sobre el SNC, es posible un efecto farmacodinámico aditivo.

COPIA NO CONTROLADA

DOCUMENTO ORIGINAL

MECANISMO DE ACCIÓN	La difenhidramina no impide la liberación de histamina, como hacen el cromoglicato y nedocromil, sino que compite con la histamina libre para la unión en los sitios receptores H1. La difenhidramina antagoniza competitivamente los efectos de la histamina sobre los receptores H1 en el tracto digestivo, útero, vasos sanguíneos grandes, y el músculo bronquial. El bloqueo de los receptores H1 también suprime la formación de edema, erupción y prurito que resultan de la actividad histamínica. Los antagonistas H1 poseen propiedades anticolinérgicas en diversos grados; los derivados de etanolamina tienen mayor actividad anticolinérgica que los otros antihistamínicos, lo que probablemente explica la acción antidiscinética de la difenhidramina. Esta acción anticolinérgica parece ser debido a un efecto antimuscarínico central, que también puede ser responsable de sus efectos antieméticos, aunque el mecanismo exacto es desconocido. La difenhidramina tiene una acción supresora directa en el centro de la tos y causa sedación a través de la depresión del SNC. La difenhidramina tópica proporciona alivio local de las picaduras de insectos, quemaduras menores, quemaduras de sol, abrasiones menores, posiblemente debido a un efecto anestésico que resulta de la disminución de la permeabilidad de las membranas de las células nerviosas a los iones de sodio (que impiden la transmisión de los impulsos nerviosos). Tras el uso prolongado de difenhidramina, puede ocurrir la tolerancia, pero esto puede ser beneficioso debido a la reducción de efectos sedantes.
FARMACOCINÉTICA	La difenhidramina se puede administrar por vía oral, tópica, intravenosa, o intramuscular. En general, los antagonistas H1 se absorben bien en el tracto GI, pero tienen UNA solubilidad variada, lo que afecta en última instancia, el inicio de acción. Los antagonistas H1 menos solubles tienen un inicio de acción más lento y son menos propensos a causar toxicidad. El inicio de la acción después de la administración oral de difenhidramina se produce en 15 - 30 minutos, mientras que las concentraciones máximas se alcanzan en alrededor de 2 - 4 horas. La duración de acción varía de 4 - 6 horas. El máximo efecto sedante de la droga se produce entre 1 - 3 horas. La aparición de efectos antiextrapiramidalses después de una inyección intramuscular es de 15 - 30 minutos. La difenhidramina se une extensamente a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos del cuerpo, y que atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. La difenhidramina se metaboliza en el hígado para producir ácido difenilmetoxiacético, que es posteriormente conjugado. También se forman otros metabolitos. La semi-vida plasmática es de entre 2 - 8 horas. La mayoría fármaco inalterado y sus metabolitos se excretan por vía renal en las 24 - 48 horas siguientes a una dosis.
AJUSTE DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL O HEPÁTICA	Según criterio médico.
CATEGORÍA DE TOXICIDAD EN EL EMBARAZO	B
GRUPO TERAPÉUTICO	Antihistamínicos para uso sistêmico.
SUBGRUPO TERAPÉUTICO	Antihistamínicos para uso sistêmico.
SISTEMA ORGÁNICO	Sistema respiratorio.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO / VENTA Y PRECAUCIONES	Almacénese a temperatura inferior de 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta con fórmula médica.
FOTOSENSIBLE	NO — **TERMOLÁBIL** NO — **HIGROSCÓPICO** NO
CONSERVACIÓN (POST-APERTURA)	Únicamente utilice la cantidad indicada en la posología. Producto que no se conserve en su envase y empaque original debe ser desechado.
CARACTERÍSTICAS FISICOQUÍMICAS	
ASPECTO / COLOR / OLOR	Solución incolora traslúcida.

COPIA NO CONTROLADA

DOCUMENTO ORIGINAL

VOLUMEN DE ENTREGA	Ampollas de 1 mL: El volumen no es menor que la suma de los volúmenes nominales de los envases que se toman colectivamente. Ampollas de 5 mL: El volumen no es menor que la suma de los volúmenes nominales de los envases que se toman colectivamente.	
IDENTIFICACIÓN	A. El espectro de la Solución Muestra debe presentar todas las bandas de absorción significativas presentes en el espectro de la solución estándar. B. El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.	
VALORACIÓN	Entre 90,0% y 110,0% de la cantidad declarada de Clorhidrato de Difenhidramina.	
LÍMITE MICROBIOLÓGICO	Esterilidad	Cumple con los requisitos.
	Endotoxinas Bacterianas	≤ 3,4 unidades USP de endotoxinas por mg de Clorhidrato de Difenhidramina.
CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO		
ENVASE PRIMARIO	Ampolla de vidrio tipo I neutro, transparente, pirograbado de color verde, aro de ruptura de color amarillo de 1 mL y 5 mL.	
CARACTERÍSTICAS DE MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO		
Caja plegadiza y cuna termo formada en PET.		
CARACTERÍSTICAS DE EMBALAJE		
CANTIDAD EMBALAJE / MÁXIMO DE UNIDADES APILABLES	Caja plegadiza x 10 ampollas de 5 mL: 2 pisos de 25 unidades cada uno: 50 cajas plegadizas. 5 Cajas corrugadas. Caja plegadiza x 25 ampollas de 1 mL: 3 pisos de 20 unidades cada uno: 60 cajas plegadizas. 5 Cajas corrugadas.	
OBSERVACIONES		
No aplica.		

COPIA NO CONTROLADA

1. HISTÓRICO DE CAMBIOS

DOCUMENTO ORIGINAL

VERSIÓN	PUNTOS AFECTADOS	DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO	RESPONSABLE Y FECHA
04	N/A	Se actualiza la información de fecha de expedición registro sanitario y fecha de vencimiento registro sanitario de Panamá.	C.Ortiz 05/09/22
03	N/A	Se adiciona Nº registro sanitario, fecha de expedición registro sanitario y fecha de vencimiento registro sanitario.	C.Ortiz 02/08/22
02	N/A	Se elimina la versión y la plantilla de la ficha dejando solo la del encabezado. Imo al documento "Elaboración, administración y control de la documentación, código PGC-000".	S. Arango 22/11/21

Versión	Motivos del cambio	Responsable del cambio/fecha
01	Nuevo	C.Ortiz / 23/09/20
02	En composición se detallan los excipientes.	C.Ortiz / 22/04/2021

COPIA NO CONTROLADA

LICOL Laboratorios	ANEXO	Código PGC-000A02
	SOLICITUD DE CREACIÓN, MODIFICACIÓN, REVISIÓN Y/O RETIRO DE DOCUMENTOS	Versión – 01
		Pág 1 de 4

COPIA CONTROLADA

Fecha de Solicitud: 05/09/2022

1. INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Persona que hace la solicitud:

Nombre: CLAUDIA ANDREA ORTIZ TORO

Cargo: ASISTENTE TÉCNICA Área: DIRECCIÓN TÉCNICA.

1.2 Nombre del documento:

Nombre: FICHA TECNICA DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 10 mg/mL SOL INY

Código: PGC-201A04 Versión Actual: 04

Tipo de Documento: ANEXO

1.3 Tipo de solicitud (Marque con X):

Creación__ Modificación X Retiro__ Revisión__

1.4 Aprobación del Director y/o Jefe del área

Firma Director y/o Jefe del área:

1.5 Recepción y Finalización de la solicitud: (Este ítem lo debe diligenciar Gestión Calidad)

Firma Jefe y/o Asistente Gestión de Calidad: S. Valencia Fecha de recibido/Hora: 05/9/22 11:15

Fecha de Aprobación Inicial: 08/09/22 Firma Responsable:

Fecha de Aprobación Final: 08/11/22 Tiempo Transcurrido (Días) 44

Fecha de archivo documento oficial y divulgación: 28/11/22 Vo Jefe:

2. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INFORMACIÓN A INCLUIR, CAMBIAR, REVISAR Y/O RETIRAR DEL DOCUMENTO (Si es para colocar obsoleto explique el motivo)

SE ACTUALIZA LA INFORMACIÓN DE FECHA DE EXPEDICIÓN REGISTRO SANITARIO Y FECHA DE VENCIMIENTO REGISTRO SANITARIO DE PANAMÁ

COPIA NO CONTROLADA

COPIA CONTROLADA

3. **DOCUMENTOS CONECTADOS Y/O VINCULADOS** (Corresponde a todos los documentos que se mencionan en el documento o transversales que puedan ser afectados por el cambio)

CODIGO Y NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN VIGENTE	EL CAMBIO A REALIZAR AFECTA SU DOCUMENTO SI/NO	FIRMA JEFE DE AREA AL QUE PERTENECE EL DOCUMENTO
PCL-281 ANÁLISIS, ESPECIFICACIONES Y FICHA TÉCNICA DE DIFENHIDRAMINA CLORHIDRATO 10 mg/mL SIN INY	10	NO	

COPIA NO CONTROLADA

Nota: Si alguno de los documentos es afectado por el cambio solicitado, se debe realizar las modificaciones correspondientes para continuar con el proceso de esta solicitud.

COPIA CONTROLADA

4. **CARGOS ASOCIADOS AL DOCUMENTO Y/O QUE REQUIERAN CONOCER EL MISMO** (Corresponde a todos los cargos que tengan responsabilidades en el documento y cargos transversales que requieran conocer el documento)

Seleccione con una (X) los cargos que se asocien directamente con el documento			
Gerente General		Jefe de Operaciones y Logistica	X
Gerente de Entrenamiento y Promoción		Coordinador de Bodegas	
Director Técnico	X	Asistente Facturación y Ventas	
Asistente Técnico	X	Auxiliar de Bodegas	
Analista de BPM y BPL		Auxiliar de Compras e Inventarios	
Jefe de Asuntos Regulatorios		Auxiliar de Servicio al Cliente	
Jefe de Validaciones		Conductor	
Analista de Validaciones y Metrología		Jefe de Producción	X
Jefe de Gestión de Calidad	X	Supervisor de Producción	
Asistente de Gestión de Calidad		Operario de Producción	
Auxiliar de Gestión de Calidad		Operario Preparador	
Auxiliar Documental		Gestor de Mantenimiento	
Jefe de Control Calidad	X	Director Financiero	
Coordinador de Microbiología		Jefe de Contabilidad	
Asistente de Control de Calidad		Asistente Contable	
Analista Junior	X	Tesorero	
Analista Sénior		Auxiliar Contable	
Auxiliar de Control Calidad		Director Comercial	
Auxiliar de Material de Acondicionamiento		KAM comercial / institucional	
Director Administrativo y Gestión Humana		Vendedores	
Asistente Administrativo	X	Coordinador Diseño	
Analista de Gestión Humana		Visitador Médico	
Gestor SST y Ambiental		KAM Visitador	
Oficios Varios		Promotor Mixto	
Vigilante		Promotor	
Auxiliar de Soporte		Mercaderista	
Mensajero		Auxiliar de Telemercadeo	
Gestor de Planta	X	Director de proyectos	
Otros: ¿Cuáles?			
Observaciones:			

Nota: A los cargos seleccionados se le debe divulgar y/o capacitar en el documento una vez sea APROBADO, para continuar con el proceso de esta solicitud.

- **¿EL DIRECTOR Y/O JEFE DEL AREA CONSIDERA QUE LA CREACIÓN, REVISIÓN Y/O MODIFICACIÓN DEL DOCUMENTO REQUIERE CAPACITACIÓN?**
  SI____ **NO** X. Si la respuesta es NO, ¿Por qué? NO CAMBIOS AFUERON ORTOGRAFICOS.

COPIA NO CONTROLADA

COPIA CONTROLADA

5. **DOCUMENTOS QUE DEBEN RETIRARSE POR CAUSA DEL TRAMITE SOLICITADO** (Corresponde a todos los documentos que deben anularse o deben pasar a estado de obsoletos después de la aprobación final del trámite solicitado)

CODIGO Y NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN VIGENTE	EL CAMBIO A REALIZAR REQUIERE EL RETIRO DEL DOCUMENTO SI/NO	FIRMA DE APROBACIÓN JEFE DE AREA AL QUE PERTENECE EL DOCUMENTO	FECHA DE RETIRO DEL DOCUMENTO

COPIA NO CONTROLADA

LICOL Laboratorios	ANEXO	Código PGC-000A03
	DIVULGACIÓN DE DOCUMENTOS DEL SISTEMA INTEGRADO DE GESTIÓN	Versión – 01
		Pág 1 de 1

COPIA CONTROLADA

TITULO DEL DOCUMENTO Ficha técnica Diclofenaco sodico 75mg/1mL solución inyectable

CÓDIGO PGC-201A04 **VERSIÓN** 05

FIRMA RESPONSABLE DE DIVULGAR [signature]

Comprende, acepta y se compromete hacer uso del documento divulgado			
NOMBRE	**CARGO**	**FIRMA**	**FECHA**
Joselina Ríos Agudelo	Asistente Administrativo	[signature]	09/09/22
[illegible]	Analista Senior	[signature]	09/09/22
Yeri Estefania Paniagua Velez	Analista Junior	[signature]	09/09/22
Alejandro Andrés Serrano F.	Analista Junior	[signature]	09/09/2022
[illegible]	[illegible]	[signature]	09-09-22
Diego Armando Castrillon Silva	Coordinador (a) [illegible]	[signature]	09-09-22
[illegible]	[illegible]	[signature]	09/09/22
Jonnathan Villa Franco	Analista Junior	[signature]	09/09/22
Paola Henao Tamayo	Analista Junior	[signature]	09/09/22
[illegible]	[illegible]	[signature]	09/09/22

COPIA NO CONTROLADA

LicoL Laboratorios	ANEXO	Código PGC-000A04
	CONTROL, DISTRIBUCIÓN Y RECOLECCIÓN DE DOCUMENTOS	Versión – 01
		Pág 1 de 1

NOMBRE DEL DOCUMENTO: Ficha técnica Difenhidramina clorhidrato 10 mg / mL solución inyectable

COPIA CONTROLADA

CÓDIGO: PCC-201A04

DISTRIBUCIÓN COPIA CONTROLADA NUEVA VERSIÓN								RECOLECCIÓN COPIA CONTROLADA VERSIÓN OBSOLETA					
FECHA	VERSIÓN	AREA*	FORMA DE DISTRIBUCIÓN		CANTIDAD DE COPIAS FISICAS ENTREGADAS	# DE LA COPIA FISICA ASIGNADO	FIRMA JEFE Y/O DIRECTOR QUE RECIBE	VERSION	FORMA DE RECOLECCIÓN		CANTIDAD DE COPIAS FISICAS RECOLECTADAS	FIRMA QUIEN RECOGE	VERIFICA JEFE GESTIÓN CALIDAD
			FISICA	RED					FISICA	RED			
10/11/22	05	DT	X	X	1	2	A. Giraldo	04	X	X	1	S. Valencia	
10/11/22	05	GC	N/A	X	N/A	N/A	ANDREA SANCHEZ	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	OL	N/A	X	N/A	N/A	JUAN DAVID VERA	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	PD	N/A	X	N/A	N/A	ALEJANDRO CORREDOR	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	CC	X	X	1	1	D. Cristancho	04	X	X	1	S. Valencia	
10/11/22	05	GH	N/A	X	N/A	N/A	LUIS DIAZ	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	VA	N/A	X	N/A	N/A	ANGELA GIRALDO	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	SO/GA	N/A	X	N/A	N/A	ANDRES RESTREPO	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	MM	N/A	X	N/A	N/A	CARLOS RODRIGUEZ	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	VE	N/A	X	N/A	N/A	HUMBERTO ZAPATA	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	DP	N/A	X	N/A	N/A	CESAR PARRA	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A
10/11/22	05	AD	N/A	X	N/A	N/A	RONALD CRUZ	04	N/A	X	N/A	N/A	N/A

COPIA NO CONTROLADA

CONVENCIONES: * **GH:**GESTIÓN HUMANA **DT:**DIRECCIÓN TECNICA **GC:**GESTIÓN CALIDAD **CC:**CONTROL CALIDAD **MM:**MANTENIMIENTO **PD:**PRODUCCIÓN **OL:**OPERACIONES Y LOGISTICA **VE:**DIRECCION COMERCIAL **SO:**SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO **VA:**VALIDACIONES **AD:**DIRECCIÓN FINANCIERA **GA:**GESTIÓN AMBIENTAL **DP:**DIRECCIÓN PROYECTOS

LABORATORIOS LEGRAND S.A.

FICHA TÉCNICA
PRAMIXOLE® ER 1,5 mg X 30 TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA USO INSTITUCIONAL

F.481 Ed.00

1. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

EMPRESA:	DIRECCIÓN	CIUDAD	TELÉFONO	PAGINA WEB
LABORATORIOS LEGRAND S.A.	CALLE 19 No. 68 B-50	Bogotá	(571) 6185855	www.laboratorioslegrand.com

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN
PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1,5 mg	PRAMIXOLE®ER 1,5 mg	PRAMIPEXOL DICLORHIDRATO MONOHIDRATO 1,5 mg	1,5 mg

FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO		REGISTRO SANITARIO	VIGENCIA
	Código	Descripción		
TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	LPT39880	PRAMIXOLE® ER 1,5 mg X 30 TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA	INVIMA 2023M-0021090	Indefinido

VIDA ÚTIL	MODALIDAD DE REGISTRO	CÓDIGO ATC (NIVEL IV)	DESCRIPCIÓN ATC	MEDICAMENTO CONTROLADO si/no	MEDICAMENTO ESENCIAL si/no	PBS si/no
36 meses	Importar y vender	N04BC05	AGONISTAS DOPAMINERGICOS	NO	SI	SI

3. PRESENTACIONES

TIPO DE PRESENTACIÓN	PRESENTACIÓN	CANTIDAD POR UND MÍNIMA	CÓDIGO CUM	CÓDIGO DE BARRAS (EAN-13)
USO INSTITUCIONAL	Caja x 30 Tabletas de liberación prolongada	1	020127416 02	7 704039 370099

4. FABRICANTE

FABRICANTE
MACLEODS PHARMACEUTICALS LTD

5. INFORMACIÓN ENVASE

TIPO DE MATERIAL	UNIDOSIS	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
3 blisters x 10 tabletas de liberación prolongada	Si	124 mm	65 mm	8 mm

6. INFORMACIÓN EMPAQUE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón Cartulina		Caja plegadiza		
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MAXIMA DE EMPAQUE	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
Caja Plegadiza x 3 blisters x 10 Tabletas de liberación prolongada	1	131 mm	24 mm	69 mm

7. INFORMACIÓN DE EMBALAJE

TIPO DE MATERIAL	CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón	Corrugado		
CANTIDAD MÁXIMA A EMBALAR	DIMENSIONES		
	LARGO	ANCHO	ALTO
150 und	433 mm	276 mm	430 mm

8. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

CONDICIONES DEL ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD DE USO
ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C Y PROTEGER DE LA HUMEDAD.	N.A

ELABORÓ:	Paula Gil	REVISÓ:	Antonio Manrique	APROBÓ:	Erika Galleguillos
FECHA:	20-06-2024	FECHA:	20-06-2024	FECHA:	20-06-2024

LABORATORIOS LEGRAND S.A.

FICHA TÉCNICA
PARACODINA® JARABE
USO INSTITUCIONAL

F.236 Ed.03

1. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

EMPRESA:	DIRECCIÓN	CIUDAD	TELÉFONO	PAGINA WEB
LABORATORIOS LEGRAND S.A.	Carrera 19a 90 -13 Of 901	Bogotá	(571) 6185855	www.laboratorioslegrand.com

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN
Dihidrocodeina Bitartrato	Paracodina® jarabe	Dihidrocodeina Bitartrato	2,42 mg / mL

FORMA FARMACÉUTICA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO		REGISTRO SANITARIO	VIGENCIA
	Código	Descripción		
Jarabe	LPT39206	Paracodina® jarabe 2,42 mg / mL U/I	INVIMA 2019M-001136-R3	30/07/2024

VIDA ÚTIL	MODALIDAD DE REGISTRO	CÓDIGO ATC (nivel IV)	DESCRIPCIÓN ATC	MEDICAMENTO CONTROLADO	MEDICAMENTO ESENCIAL	PBS
3 años	Fabricar y vender	N02AA08	ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO	NO	NO	SI

3. PRESENTACIONES

TIPO DE PRESENTACIÓN	PRESENTACIÓN	CANTIDAD POR UND MÍNIMA	CÓDIGO CUM	CÓDIGO DE BARRAS (EAN-13)
Uso Institucional	1 Frasco x 120 mL	1	000031398-04	7 704039 112064

4. FABRICANTE

FABRICANTE
LABORATORIOS LEGRAND S.A

5. INFORMACIÓN ENVASE

TIPO DE MATERIAL	UNIDOSIS	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
1 frasco x 120 mL	SI	55 mm	55 mm	128 mm

6. INFORMACIÓN EMPAQUE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón Cartulina		Caja plegadiza		
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MAXIMA DE EMPAQUE	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
1 caja x 1 frasco x 120 mL	1	128 mm	55 mm	55 mm

7. INFORMACIÓN DE EMBALAJE

TIPO DE MATERIAL	CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón	Corrugado		
CANTIDAD MÁXIMA A EMBALAR	DIMENSIONES		
	LARGO	ANCHO	ALTO
80 unds	479 mm	330 mm	276 mm

8. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

CONDICIONES DEL ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD DE USO
Almacenar a temperaturas inferiores a 30°c en el envase y empaque original.	N.A.

ELABORÓ:	Marcela Hernánde	**REVISÓ:**	Sandra Perez	**APROBÓ:**	Cesar Bravo
FECHA:	05-08-19	**FECHA:**	05-08-19	**FECHA:**	05-08-19

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-56001
	PASEDOL	VERSIÓN: 03
		VIGENTE DESDE: 2024-09-26

Nombre Genérico:	Dimenhidrinato	**Condiciones de Almacenamiento:**	
Nombre Comercial:	Pasedol ®	Almacenar a temperaturas menores a 30 °C, en el envase y empaque originales	
Clase Terapéutica:	Antihistamínico H_1		

Forma farmacéutica	**Concentración**	**Vía de Administración**	**Vida útil (Fecha Vencimiento Máxima)**	**Registro Sanitario**	**CÓDIGO ATC**
Tabletas	Cada tableta contiene: Dimenhidrinato 50 mg	Oral	2 años	INVIMA 2016M-015044-R2 (Colombia)	R06AA99
			3 años	03174-MAE-07-04 (Ecuador)	
			4 años	R-84704 (Panamá)	
			3 años	PF-56600-2023 Guatemala	
			3 años	PRS-ME-2018-0325 Rep. Dominicana	
Solución oral	Cada 100 mL de solución oral contiene: Dimenhidrinato 0.25 g (12.5mg/5mL)	Oral	2 años	INVIMA 2022M-0020668 (Colombia)	N07CA91

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas	019913783-01	N.R.	PT56001A	Sobre x 4 tabletas	N.A.	Caja x 12 Tabletas	7702184560013	Paquete x 7 cajas	27702184560017	Caja Corrugada x 364 cajas (52 paquetes)	47702184560011
	019913783-02	N.R.	PT56002A	Sobre x 4 tabletas	N.A.	Caja x 100 Tabletas	7702184560020	N.A.	N.A.	Caja Corrugada x 48 cajas	17702184560027

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-56001
	PASEDOL	VERSIÓN: 03
		VIGENTE DESDE: 2024-09-26

Solución oral	020190184-01	1D103697 1000100	PT56014R	Envase x 60 mL	N.A.	Caja x 1 envase	7702184560143	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 140 cajas	17702184560140

PRESENTACIÓN INSTITUCIONAL	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO PT**	**Envase - Código de Barras (CODIGO EAN 8 / EAN 13)**		**Empaque - Código de Barras (CODIGO EAN13)**		**Subempaque - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**		**Embalaje - Código de Barras (CODIGO EAN 14)**	
Tabletas	019913783-29	N.R.	PT56020I	Blíster x 10 Tab	7702184560228	Caja x 1000 Tab	7702184560204	N.A.	N.A.	Caja corrugada x 20 cajas	17702184560201

Producto	**Empaque**					**Subempaque**					**Embalaje**				
	Dimensiones (mm)			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (g)**	**Peso Bruto (g)**	**Dimensiones (mm)**			**Peso Neto (kg)**	**Peso Bruto (kg)**
	Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo			Alto	Ancho	Profundo		
Caja x 12 tabletas	81	81	16	2.3	6.0	81	81	112	16.1	45	350	295	461	0.84	2.8
Caja x 100 tabletas	88	81	81	18.9	60.2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	331	494	0.91	3.4
Caja x 1 envase de 60 mL	96	46	48	65.5	96	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	224	330	492	9.2	13.9
Caja x 1000 Tab	86	104	152	188.6	340.3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	265	275	475	3.8	7.3

**Los pesos y datos son aproximados*

La información contenida en esta ficha de producto pertenece a Laboratorios Ecar S.A. la cual va dirigida a los clientes.
Cualquier copia de este documento sin su respectivo sello es una Copia No Controlada."

COPIA NO CONTROLADA

ecar Laboratorios Comprometidos con la vida®	**FICHA DE PRODUCTO**	DPFP-56001
	PASEDOL	VERSIÓN: 03
		VIGENTE DESDE: 2024-09-26

CONTROL CAMBIOS		
CÓDIGO Y VERSIÓN ANTERIOR	**CAMBIOS**	**FECHA DEL CAMBIO**
LEFP-56001 H	Se actualiza número de registro sanitario por renovación del mismo.	2016-12-19
LEFP-56001 I	Se ingresa información de la bolsa x 600 tabletas	2017-09-21
LEFP -56001 J	Se elimina presentación de Pasedol en bolsa x 600 tabletas en sobre x 4 tabletas, queda ACTIVO la bolsa en sobre x 12 tabletas. Se corrige descripción de cajas por bolsa en el embalaje de la presentación x 600 tabletas.	2018-01-23
LEFP-56001 K	Se actualiza el código del documento, pasa de LEFP a DPFP. Se ingresan numeros de registro sanitario para pasedol tabletas Panamá, Guatemala y Nicaragua. Se ingresa casilla para el código IUM. Se agrega información de Pasedol solución oral 12.5 mg/5mL X 60 Ml. Se elimina la información de la presentación de pasedol x 300 tabletas ya que sale del portafolio. Se actualiza código ATC para el caso de pasedol tabletas. Se elimina la información de la presentación de pasedol institucional x 100 tabletas sale del portafolio.	2023-01-05
DPFP-56001 Versión 01	Se elimina el registro sanitario de Nicaragua ya que no hay renovación y se encuentra en estado 5 en MAX. Se elimina el registro sanitario de Guatemala ya que no se volvió a exportar. **PRESENTACIÓN COMERCIAL** Solución oral: se le agrega el cero al inicio en el código CUM **CUADRO DE DIMENSIONES Y PESOS**: Se elimina la presentación de caja x 300 mg ya que actualmente no se comercializa. Se actualiza el peso bruto del empaque de la presentación bolsa x 600 tabletas, pasa de 242 g a 246 g Se actualiza peso neto y peso bruto del embalaje de la presentación bolsa x 600 tabletas.	2024-01-25
DPFP-56001 Versión 02	Se ingresa los registros sanitarios de Guatemala y Republica para las tabletas. Se actualiza fecha de vencimiento para Colombia de 3 a 2 años. Se agrega nueva presentación Institucional PT56020I Pasedol 50 mg caja x 1000 Tab. Se elimina la presentación PT56013A Pasedol Bolsa X 600 Tab la cual es reemplazada por el PT56020I En la tabla de dimensiones y pesos se ajusta información del PT56001A, PT56002A y PT56014R	2024-09-25

XIOMARA RUBIANO CARMONA	DANIELA KATHERINE BOLIVAR QUICENO	MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ
Elaborado: XIOMARA RUBIANO CARMONA	Revisado: DANIELA KATHERINE BOLIVAR QUICENO	Aprobado: MARIBEL DEL SOCORRO RUIZ GOMEZ
Cargo: ANALISTA DOCUMENTAL INNOVACIÓN Y DESARROLLO	Cargo: ANALISTA DE DISEÑO I + D	Cargo: COORDINADOR DE INNOVACIÓN Y DESARROLLO
Fecha: 2024-09-25	Fecha: 2024-09-25	Fecha: 2024-09-25



PRINCIPIO ACTIVO	Isosorbida dinitrato (se adiciona como dinitrato de isosorbida al 25 % en lactosa)
COMPOSICIÓN	Cada Tableta Sublingual Contiene Dinitrato de Isosorbida 5,0 mg.
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2023M-003290-R5.
TITULAR	Laboratorios Bagó de Colombia S.A.S.
TIPO DE REGISTRO	Importar y vender.
CODIGO CUM	PRESENTACIÓN COMERCIAL
37246 - 01	Caja con 20 tabletas de 5 mg en envase de burbuja PVC/aluminio.
37246 – 02	Caja de cartón por 40 tabletas.
37246 – 03	Caja de cartón por 60 tabletas.
37246 – 04	Caja de cartón. por 120 tabletas.
37246 – 05	Caja de cartón por 180 tabletas.
37246 – 06	Caja de cartón por 180 tabletas.
37246 – 07	Muestra medica: caja de cartón por 4 tabletas.
37246 – 08	Uso institucional: caja de cartón con 20 tabletas de 5mg en envase de burbuja PVC/aluminio.
37246 – 09	Caja de cartón por 40 tabletas uso hospitalario.
37246 – 10	Caja de cartón por 60 tabletas uso hospitalario.
37246 – 11	Caja de cartón por 120 tabletas uso hospitalario.

ELABORADO POR:	**REVISADO POR:**	**APROBADO POR:**
L. Quijano.	A. Mosquera	A. Chaves
Leidy Briyeth Quijano Estupiñan	**Alexander Mosquera Córdoba**	**Sandra Cháves Krejci**
Practicante Técnica	**Coordinador de Calidad y Asuntos Regulatorios**	**Director Técnico y de Asuntos Regulatorios**
FECHA: 25-05-2023	**FECHA: 29-05-2023**	**FECHA: 05-06-2023**

37246 – 12	Caja de cartón por 180 tabletas uso hospitalario.
37246 – 13	Caja de cartón por 200 tabletas uso hospitalario.
37246 - 14	Muestra Medica: caja con 20 tabletas de 5 mg en envase de burbuja PVC/aluminio.
CODIGO ATC	C01DA08.
GRUPO FARMACOLÓGICO	Terapia cardiaca.
FORMA FARMACÉUTICA	Tableta sin cubierta – sublingual.
INDICACIONES TERAPÉUTICAS	Profilaxis y tratamiento de la angina de pecho. coadyuvante en el manejo de la insuficiencia ventricular izquierda, sola o como parte del síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Sublingual.
FABRICANTE	Armstrong Laboratorios De México, S.A. De C.V.
ACONDICIONADOR	Laboratorios Bagó de Colombia S.A.S Empaques Farmacéuticos Fénix S.A.S. Pharex S.A.
CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura no mayor a 30 ºC, en su envase y empaque original.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. hipersensibilidad a los nitratos orgánicos en general. hipotensión grave (Pas = 90 mmhg) colapso cardiocirculatorio, shock. infarto agudo de miocardio con baja presión de llenado ventricular. anemia grave shock cardiogénico hasta que la presión telediastólica esté mantenida con las medidas apropiadas hipovolemia grave traumatismo craneal o hemorragia cerebral está contraindicado el uso concomitante con los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (Pde5), como el sildenafilo, Tadalafilo, vardenafilo, avanafil, ya que pueden potenciar el efecto vasodilatador de dinitrato de isosorbida provocando una hipotensión grave uso concomitante con riociguat. advertencias y precauciones: el dinitrato de isosorbida debe administrarse con especial precaución y bajo estricta supervisión médica en el caso de pacientes con: miocardiopatía hipertrófica obstructiva pericarditis

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
L. Quijano.	A. Mosquera	S. Chaves
Leidy Briyeth Quijano Estupiñan	**Alexander Mosquera Córdoba**	**Sandra Cháves Krejci**
Practicante Técnica	**Coordinador de Calidad y Asuntos Regulatorios**	**Director Técnico y de Asuntos Regulatorios**
FECHA: 25-05-2023	**FECHA: 29-05-2023**	**FECHA: 05-06-2023**

constrictiva taponamiento cardiaco estenosis mitral o aórtica alteraciones ortostáticas de la regulación circulatoria elevada presión intracraneal si aparece hipotensión, sobre todo ortostática, mareos o sensación de debilidad, deben reducirse las dosis la hipotensión inducida por los nitratos puede verse acompañada por una bradicardia paradójica o una intensificación de la angina de pecho es conveniente que la administración de este medicamento se realice con el paciente sentado, especialmente al principio del tratamiento, sobre todo cuando se emplean dosis elevadas o en caso de pacientes de edad avanzada para evitar una posible reacción de retirada de nitratos, la supresión del tratamiento no debe hacerse bruscamente, sino que debe disminuirse progresivamente la dosis y alargarse los intervalos de administración. se ha observado a dosis constantes y/o elevadas de dinitrato de isosorbida, la aparición de tolerancia o tolerancia cruzada con otros nitratos la aparición de tolerancia puede evitarse manteniendo la dosis lo más baja posible y con terapia intermitente, permitiendo un intervalo adecuado libre de nitratos para recuperar la sensibilidad los pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento con dinitrato de isosorbida deben ser informados de que no deben utilizar inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, avanafil), debido a que podría verse incrementado el riesgo de sufrir un ataque de angina o hipotensión grave la droga debe utilizarse con precaución en pacientes que puedan presentar una depleción del volumen sanguíneo producida por la administración de diuréticos o bien en pacientes con una presión arterial sistólica baja (por ejemplo, por debajo de los 90 mmHg) en pacientes con insuficiencia cardíaca, aguda o crónica, la presión capilar pulmonar no deberá descender por debajo de los 15 mmHg. Tampoco deberá descender la presión sistólica por debajo de los niveles fisiológicos en los pacientes normales o hipertensos deberán mantenerse los niveles de la presión sistólica en pacientes con una hipotensión preexistente que oscile entre los 90 y los 100 mmHg - este medicamento contiene lactosa los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o

	malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento embarazo categoría B1 los estudios llevados a cabo en animales no mostraron evidencias de efectos dañinos directos o indirectos del dinitrato de isosorbida sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal no se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas puesto que la experiencia en animales no siempre puede predecir la respuesta en humanos, por razones de seguridad, sólo se utilizará durante el embarazo si es absolutamente necesario, especialmente en los tres primeros meses, y siempre bajo estricta supervisión médica lactancia hay información limitada sobre la secreción de la sustancia activa en la leche humana o animal no se puede excluir el riesgo para los lactantes se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas dinitrato de isosorbida puede producir mareos y disminución de los reflejos, especialmente al inicio del tratamiento por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas este efecto puede acentuarse con la ingestión concomitante de alcohol.
VIDA UTIL	24 meses a partir de la fecha de fabricación.

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Fecha de modificación	Modificaciones
1 - 4	15-03-2023	-Creación del documento
5	26-05-2023	-Actualización de la versión

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
L. Quijano.	A. Mosquera	S. Chaves
Leidy Briyeth Quijano Estupiñan	**Alexander Mosquera Córdoba**	**Sandra Cháves Krejci**
Practicante Técnica	**Coordinador de Calidad y Asuntos Regulatorios**	**Director Técnico y de Asuntos Regulatorios**
FECHA: 25-05-2023	**FECHA: 29-05-2023**	**FECHA: 05-06-2023**

FICHA TÉCNICA

LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Propess 10Mg Ovulos Cj. X 1

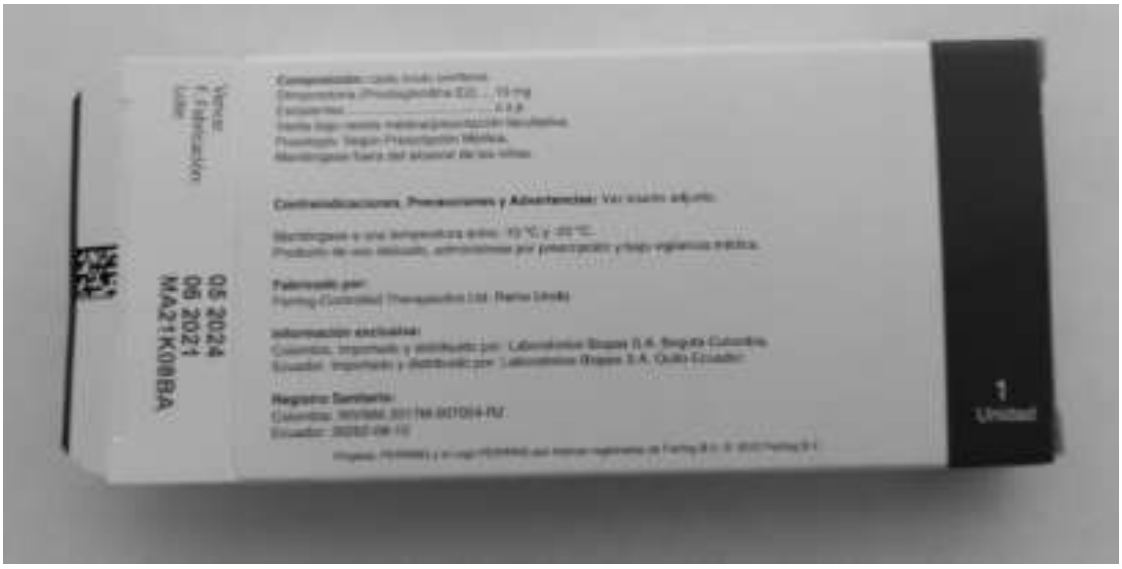
TIPO DE PRODUCTO	MEDICAMENTO	
PRINCIPIO ACTIVO	DINOPROSTONA (PROTAGLANDINA E2)	
FORMA FARMACEUTICA	ÓVULO	
CONCENTRACIÓN / DOSIFICACIÓN	10 mg	
PRESENTACION COMERCIAL	CCIAL X 1 OVULO	
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2023M-007054-R3	
VIGENCIA DEL REGISTRO	8 de mayo de 2028	
VIDA ÚTIL	36 MESES	
DESCRIPCION DE LA PRESENTACION	CAJA POR UN OVULO EN SOBRE DE ALUMINIO/POLIETILENO LAMINADO	
NOMBRE DEL FABRICANTE	FERRING CONTROLLED THERAPEUTICS LTD	
CODIGO DE BARRAS	7 640180 265672	
CODIGO CUM	208575-1	
CODIGO ATC	G02AD02	
DIMENSIONES	**ANCHO (mm)**	106
	ALTO (mm)	56
	LARGO (mm)	16
PESO (g)	15	
EMBALAJE EN CAJA CORRUGADA (Unidades)	168	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ALMACENADO ENTRE (-10°C) Y (-20°C), EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	
MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE	ALMACENAR Y TRANSPORTAR EN SISTEMA DE CONGELACIÓN: ENTRE (-10°C) Y (-20°C)	

Código de documento	FT-FER-025-11	**Fecha de creación**	23/06/2023 16:14

FICHA TECNICA	

LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Propess 10Mg Ovulos Cj.





FICHA TECNICA		BIOPAS	
LICENCIADOR	FERRING	**PRODUCTO**	Propess 10Mg Ovulos Cj.







FICHA TECNICA	
LICENCIADOR	FERRING
PRODUCTO	Propess 10Mg Ovulos Cj.

Propess 10 mg.

Dinoprostona

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Propess 10 mg, Óvulo.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada óvulo consta de un dispositivo de liberación farmacológica polimérico no biodegradable que contiene 10 mg de dinoprostona (Prostaglandina E2) dispersada en toda su matriz.

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

Propess es una pieza polimérica delgada, plana, semitransparente, de forma rectangular, con ángulos redondeados, contenida dentro de un sistema de recuperación tejido de poliéster.

Cada óvulo contiene 10 mg de dinoprostona (prostaglandina E2) dispersa en toda su matriz, y libera aproximadamente 0,3 mg/hora de PGE2 durante un período de 12 horas. El reservorio de 10 mg de dinoprostona sirve para mantener la liberación constante. El sistema de recuperación consta de una cinta de extracción y una bolsa de poliéster en una pieza. Esto asegura una extracción fácil y confiable del óvulo cuando el requisito del paciente para PGE2 se ha cumplido o un evento obstétrico hace que sea necesario detener la administración del fármaco.

Cada óvulo contiene 10 mg de dinoprostona en 236 mg de un polímero reticulado de uretano/éxido de poliéstero que es una pieza rectangular, semitransparente, de color beige, plana, de 0,8 mm de espesor y mide 29 mm por 9,5 mm. El óvulo y su sistema de recuperación, fabricado con hilo de poliéster, no son tóxicos y cuando se colocan en un ambiente húmedo, absorben agua, se hinchan y liberan dinoprostona.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Óvulo

Propess se presenta como un óvulo polimérico, delgado, plano y semitransparente, que tiene forma rectangular con ángulos redondeados, y se encuentra dentro de un sistema de recuperación tejido de poliéster.

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inducción de la maduración cervical en pacientes a término (a partir de las 37 semanas de gestación cumplidas), con un Vasst de Bishop inferior o igual a 6.

4.2 Posología y método de administración

Posología

Se administra un óvulo en la parte alta del fórnix posterior de la vagina.



El óvulo se debe extraer a las 24 horas independientemente de que se haya producido la maduración cervical.

En caso de administración posterior de oxitocina, se recomienda esperar un intervalo de disolución mínimo de 30 minutos después de la extracción del óvulo.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Propess en mujeres embarazadas menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Propess no está indicado para su uso en el embarazo antes de las 37 semanas completas de gestación.

Lactancia

No se han realizado estudios para investigar la seguridad de dinoprostona en calostro o leche materna después de la administración de Propess.

La dinoprostona puede excretarse en calostro y leche materna, pero se espera que el nivel y la duración sean muy limitados y no deberían interferir con la lactancia. No se han observado efectos en los recién nacidos amamantados en los estudios clínicos realizados.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Irrelevante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos de eficacia controlados con placebo y con comparador activo (N=1 116) fueron "trastorno de la frecuencia cardíaca fetal" (8,9%), "contracciones uterinas anormales" (6,2%) y "trabajo de parto anormal que afecta al feto" (2,6%).

La siguiente tabla muestra las principales RAF distribuidas por el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y frecuencia.

Además, las RAF observadas durante la experiencia posterior a la comercialización, se mencionan con frecuencia desconocida.

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos se presentan según su incidencia, las reacciones adversas notificadas posteriores a la autorización se presentan en la columna de frecuencia desconocida.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuente (≥ 1/100 y < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1 000 y ≤ 1/100)	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Coagulación intravascular diseminada
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos cardíacos	Trastorno de la frecuencia cardíaca fetal		
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Condiciones relacionadas con la dificultad respiratoria neonatal	
Trastornos gastrointestinales			Dolor abdominal, Náuseas, Vómito, Diarrea
Trastornos hepatobiliares		Hipofibrinuria, necrosis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	
Embarazo, puerperio y	Trabajo de parto anormal que	Hemorragia posparto,	Síndrome anafilactoide del

DEFINICIONES

N A

EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS

1. Balanza Analítica
2. pHmetro
3. Probeta de 100 mL
4. Vidrio Reloj
5. Termobalanza
6. Agua Purificada
7. Vaso de Precipitado x 100 ml

PROCEDIMIENTO

1. **DESCRIPCIÓN QUIBI S.A**

Tomar una cantidad adecuada del Producto Terminado, depositarlo en un vidrio reloj de ensayo con capacidad adecuada y revisar el aspecto.

Criterio de Aceptación: Polvo homogéneo de color beige a gris con olor característico a Vainilla y libre de partículas extrañas.

2. **pH USP<791>**

Reconstituir una muestra de 3,76 en 90 mL a (25°C) y determinar el pH.

Criterio de aceptación: 7,00 – 9,50

3. **DENSIDAD APARENTE USP <841>**

Muestra: 25 g
Material: Probeta de 100 mL

Procedimiento: Pasar una cantidad de material suficiente para completar la prueba a través de un tamiz con aperturas mayores o iguales a 1,0 mm, de ser necesario, para deshacer los aglomerados que pudieran haberse formado durante el almacenamiento; esto se debe hacer cuidadosamente para evitar cambios en la naturaleza del material.
Introducir sin compactar aproximadamente 100 g de la muestra de prueba, M, pesada con Una exactitud de 0,1%, en una probeta graduada, seca, de 250 mL (legible hasta 2 mL). Si Fuera necesario, nivelar cuidadosamente el polvo, sin compactarlo, y tomar la lectura del Volumen aparente sin asentar (Vo) con una aproximación a la unidad más cercana de la escala. Calcular la densidad aparente en g/mL por la fórmula:

$$\frac{M}{V_0}$$

Criterio de aceptación: 0,8100 – 0,7500 g/mL

4. **PERDIDA POR SECADO USP<731>**

Muestra: 5,00 g
Equipo: Termobalanza
Temperatura: 90°C
Tiempo: 20 Minutos

Criterio de Aceptación: Máximo 10%

5. **PESO PROMEDIO NETO QUIBI S.A**

Pesar con exactitud 10 sobres individualmente teniendo cuidado de preservar la identidad de cada sobre. Retirar el contenido de cada sobre por un medio adecuado. Pesar individualmente con exactitud los sobres vacíos y calcular para cada sobre el peso neto de su contenido restando el peso del sobre de peso bruto respectivo.

Especificación peso promedio y bruto:

Peso promedio neto sobre x 3.75 g	3,76 g – 3.95 g

6. **TONALIDAD Y COLOR DE LA SOLUCION QUIBI S.A**

Reconstituir una muestra de 3,76 en 30 mL de Agua Purificada, verificar la apariencia de la solución

Criterio de Aceptación: Suspensión con aspecto de color blanco a Beige, con olor característico a Vainilla y libre de partículas suspendidas extrañas.

7. **VALORACION DE OXIDO DE ALUMINIO TECNICA TERCERO**

Espectrometría de Absorción Atómica (Llama)

Criterios de Aceptación: Mínimo 7,99 % de Oxido de Aluminio

8. **VALORACION DE DIÓXIDO DE SILICIO TECNICA TERCERO**

Espectrometría de Absorción Atómica (Llama)

Criterios de Aceptación: Mínima 39,89 % de Dióxido de Silicio

9. **CONDICIONES MICROBIOLOGICAS USP <61> Y <62>**

Realizar el análisis según USP vigente PRUEBAS DE RECUENTO MICROBIANO <61> y PRUEBAS DE MICROORGANISMOS ESPECÍFICOS <62>.

BIBLIOGRAFIA

- FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA USP VIGENTE. QUIBI S.A

HISTORIAL

Descripción del cambio	Responsable	Fecha Modificación	Nueva Versión
Documento Nuevo.	Jhonnathan Dominguez Analista de Desarrollo	20-09-30	00

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Firma:	Firma:	Firma:
Nombre: Jhonnathan Dominguez	Nombre: Jose Luis Villaqrez	Nombre: Martha Montoya
Cargo: Analista de Desarrollo	Cargo: Coordinador de Desarrollo	Cargo: Director Técnico
Fecha: 20-09-30	Fecha: 20-09-30	Fecha: 20-09-30

SELLO ORIGINAL:

ORIGINAL CONTROLADO QUIBI S.A.

SELLO COPIA AUTORIZADA:

COPIA NO CONTROLADA QUIBI S.A.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	DIOSMINA BP - HESPERIDINA
Nombre Comercial:	DIOSMINA 450 MG/HESPERIDINA 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS
Concentraciòn:	DIOSMINA 450MG - HESPERIDINA 50 MG
Titular (es) del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	DIOSMINA:3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyflavone 7-[6-O-(6-deoxy-α-l-mannopyranosyl)-β-d-glucopyranoside] - HESPERIDINA: 5-Hydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-4-oxo-4H-chromen-7-yl rutinoside
Formula Molecular:	DIOSMINA: C28H32O15 - HESPERIDINA:C28H34O15
Peso Molecular:	DIOSMINA: 608.5 g/mol - HESPERIDINA:610.6
No de CAS:	DIOSMINA: 520-27-4 - HESPERIDINA: 520-26-3
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA. PROCTOLOGÍA.
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LOS COMPONENTES. PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO. SE RECOMIENDA SUSPENDER LA LACTANCIA DURANTE EL TRATAMIENTO.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2021M-0010970-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	16/06/2026
Còdigo ATC:	C05CA53
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 30TABLETAS RECUBIERTAS EN BLISTER PVC TRANSPARENTE/ALUMINIO POR 10TABLETAS
Còdigo CUM:	020014719-01
Vida Util:	24 MESES
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7705959013370
Elaborado por: Fecha:	Balmiro A. Canedo Barraza 6/07/2021

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

Nombre del Producto :	DIPIRONA 1 g/2 mL X 100 AMP.		
Molécula y concentración :	DIPIRONA SODICA 1 g		
Forma Farmaceutica :	SOLUCION INYECTABLE		
Presentación :	CAJA X 100 AMPOLLAS X 2 ML		
Código Interno Procaps :	300000306		
Fabricante :	PHARMAYECT S.A.		
Modalidad Registro Sanitario :	FABRICAR Y VENDER		
Código CUM :	19993036-8		
No. Registro :	INVIMA 2008M-0008780	**Vence :** 05.12.2018	
Vida útil del producto:	3 años		
EAN 13 :	7707184160232	**EAN 14 :** N.A	
Código Arancelario :	3004902900		

ENVASE	**Tipo :**	AMPOLLA
	Material :	AMPOLLA VIDRIO AMBAR
	Cantidad Contenida por Unidad Mínima de Despacho :	1 AMPOLLA X 2 ML

EMPAQUE	**Tipo :**	CAJA PLEGADIZA
	Material :	CARTON
	Cantidad Contenida :	CAJA X 100 AMPOLLAS X 2 ML
	Dimensiones del empaque :	LARGO: 125 +- 1 mm; ANCHO: 125 +- 1 mm; ALTO: 66 +- 1 mm

PESO	**Plegadiza vacia :**	0.395 G
	Peso neto :	8.995 G
	Peso Bruto :	9.390 G

UNIDAD DE SUB-EMPAQUE CORRUGADA	**Unidades por Corrugada :**	18
	Dimensiones de la Corrugada :	LARGO: 385 +- 3 mm; ANCHO: 382 +- 3 mm; ALTO: 135 +- 3 mm

El producto tiene IVA ?	
Condiciones especiales de Almacenamiento :	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR 30°C.
Requiere Cadena de Frío ?	NO
Codigo ATC :	N02BB02
Sistema Orgánico :	SISTEMA NERVIOSO
Grupo Farmacológico :	ANALGESICOS.
Subgrupo Farmacológico :	OTROS ANALGESICOS Y ANTIPIRETICOS.
Subgrupo Químico :	PIRAZOLONAS
Via de administración :	INTRAMUSCULAR, INTRAVENOSA
Indicaciones	ANALGÉSICO, ANTIPIRÉTICO DE SEGUNDA LÍNEA EN CASOS DE DOLOR O FIEBRE MODERADOS O SEVEROS QUE NO HAN CEDIDO A OTRAS ALTERNATIVAS FARMACOLÓGICAS (ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS) Y NO FARMACOLÓGICAS.
ContraIndicaciones y Advertencias	PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA A DIPIRONA O A OTRAS PIRAZOLONAS O PIRAZOLIDINAS (ISOPROPILAMINOFENAZONA, PROPIFENAZONA, FENAZONA O FENILBUTAZONA), ASÍ COMO PACIENTES

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA CODIFICACIÓN DE PRODUCTOS

	CON HIPERSENSIBILIDAD A ALGUNO DE LOS EXCIPIENTES. ESTO INCLUYE PACIENTES QUE HAN REACCIONADO, POR EJEMPLO, CON UNA AGRANULOCITOSIS TRAS LA UTILIZACIÓN DE ALGUNA DE ESTAS SUSTANCIAS. · PACIENTES CON SÍNDROME CONOCIDO DE ASMA POR ANALGÉSICOS O PACIENTES CON INTOLERANCIA CONOCIDA A LOS ANALGÉSICOS, DEL TIPO URTICARIA-ANGIOEDEMA, ES DECIR, PACIENTES CON BRONCOESPASMO U OTRAS FORMAS DE REACCIÓN ANAFILACTOIDE EN RESPUESTA A LOS SALICILATOS, PARACETAMOL U OTROS ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS, COMO POR EJEMPLO DICLOFENACO, IBUPROFENO, INDOMETACINA O NAPROXENO · PACIENTES CON PORFIRIA · PACIENTES CON DEFICIENCIA GENÉTICA DE GLUCOSA 6-FOSFATO-DESHIDROGENASA (RIESGO DE HEMÓLISIS) · PACIENTES CON ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA (P.EJ. DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON AGENTES CITOSTÁTICOS) O ENFERMEDADES DEL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO. · TERCER TRIMESTRE DEL EMBARAZO. · NEONATOS Y LACTANTES MENORES DE 3 MESES O DE MENOS DE 5 KG DE PESO CORPORAL, YA QUE NO SE DISPONE DE EXPERIENCIA SOBRE SU UTILIZACIÓN. · LACTANTES MENORES DE UN AÑO POR VÍA INTRAVENOSA. · PACIENTES CON HIPOTENSIÓN ARTERIAL PREEXISTENTE Y UNA SITUACIÓN DE CIRCULACIÓN INESTABLE. · INYECCIÓN INTRAARTERIAL. · ÚLCERA PÉPTICA · INSUFICIENCIA HEPÁTICA O RENAL GRAVE. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: · EL USO INTRAHOSPITALARIO DE DIPIRONA REQUIERE DE PROGRAMAS INSTITUCIONALES DE FARMACOVIGILANCIA, CON EL OBJETIVO DE IDENTIFICAR Y PREVENIR EVENTOS ADVERSOS. · USO PEDIÁTRICO AJO RESPONSABILIDAD DEL ESPECIALISTA. · NO SE RECOMIENDA EL USO CONCOMITANTE CON OTRO AINE. · EL MEDICAMENTO NO DEBE SER EMPLEADO POR MÁS DE UNA SEMANA. DEBE JUSTIFICARSE EL EMPLEO DE DIPIRONA DURANTE UN PERIODO SUPERIOR A UNA SEMANA. · DIPIRONA, DERIVADO DE LA PIRAZOLONA PRESENTA RIESGO DE CHOQUE Y DE AGRANULOCITOSIS, QUE SON RAROS PERO QUE PUEDEN PONER EN RIESGO LA VIDA. · LOS PACIENTES QUE EXPERIMENTEN REACCIONES ANAFILACTOIDES A DIPIRONA, TAMBIÉN PRESENTAN UN RIESGO ALTO DE REACCIONAR DEL MISMO MODO A OTROS ANALGÉSICOS NO NARCÓTICOS. · LOS PACIENTES QUE MUESTRAN REACCIONES ANAFILÁCTICAS U OTRAS REACCIONES INMUNOLÓGICAS A DIPIRONA (E.G. AGRANULOCITOSIS) TAMBIÉN PRESENTAN UN ALTO RIESGO DE REACCIONAR DEL MISMO MODO A OTRAS PIRAZOLONAS Y PIRAZOLIDINAS. · DURANTE EL TRATAMIENTO DEBERÁ HACERSE CONTROL DE CUADRO HEMÁTICO · CUANDO APAREZCAN SIGNOS CLÍNICOS DE AGRANULOCITOSIS O TROMBOCITOPENIA, SE DEBE INTERRUMPIR INMEDIATAMENTE LA ADMINISTRACIÓN DE DIPIRONA Y SE DEBE CONTROLAR EL RECUENTO SANGUÍNEO (INCLUYENDO LA FÓRMULA LEUCOCITARIA). NO SE PUEDE ESPERAR A DISPONER DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS ANALÍTICAS PARA INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO. · EN LA ELECCIÓN DE LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN SE DEBE CONSIDERAR QUE LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL DE DIPIRONA ESTÁ ASOCIADO A UN MAYOR RIESGO DE REACCIONES ANAFILÁCTICAS O ANAFILACTOIDES. · EL RIESGO DE POSIBLES REACCIONES ANAFILACTOIDES GRAVES CON DIPIRONA ES CLARAMENTE MÁS ELEVADO EN PACIENTES CON: O SÍNDROME DE ASMA POR ANALGÉSICOS O INTOLERANCIA A LOS ANALGÉSICOS DEL TIPO URTICARIA-ANGIOEDEMA O ASMA BRONQUIAL, ESPECIALMENTE EN PRESENCIA DE RINOSINUSITIS Y PÓLIPOS NASALES, O URTICARIA CRÓNICA, O INTOLERANCIA A COLORANTES (E.G. TARTRACINA) Y/O CONSERVANTES (E.G. BENZOATOS), O INTOLERANCIA AL ALCOHOL. ESTOS PACIENTES REACCIONAN INCLUSO A PEQUEÑAS CANTIDADES DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS CON SÍNTOMAS COMO ESTORNUDOS, LAGRIMEO Y ERITEMA FACIAL INTENSO. UNA INTOLERANCIA AL ALCOHOL DE ESTE TIPO PUEDE INDICAR UN SÍNDROME DE ASMA POR ANALGÉSICOS NO DIAGNOSTICADO HASTA LA FECHA. · DIPIRONA PODRÍA PROVOCAR REACCIONES DE HIPOTENSIÓN. ESTAS REACCIONES PUEDEN SER DEPENDIENTES DE LA DOSIS Y ES MÁS PROBABLE QUE SE PRODUZCAN TRAS LA ADMINISTRACIÓN PARENTERAL QUE TRAS LA ADMINISTRACIÓN ENTERAL. EL RIESGO DE EXPERIMENTAR ESTE TIPO DE REACCIONES TAMBIÉN SE VE INCREMENTADO EN CASO DE: O UNA INYECCIÓN INTRAVENOSA DEMASIADO RÁPIDA. O PACIENTES CON, POR EJEMPLO, HIPOTENSIÓN ARTERIAL PREEXISTENTE, HIPOVOLEMIA O DESHIDRATACIÓN, INESTABILIDAD CIRCULATORIA O INSUFICIENCIA CIRCULATORIA INCIPIENTE (E.G. EN PACIENTES CON ATAQUE AL CORAZÓN O POLITRAUMATISMO). O PACIENTES CON FIEBRE ALTA.

DOCUMENTO PROPIEDAD DE PROCAPS S.A. - PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN GENERAL

PRINCIPIO ACTIVO:	DIVALPROAT.Na EQV ACIDO VALPROICO 250 mg
REGISTRO SANITARIO :	INVIMA 2014M-0003327-R1
CLASE DE PRODUCTO:	MEDICAMENTO
PAÍS:	COLOMBIA
VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:	30.01.2020
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO:	LAFRANCOL S.A.S.
TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 2:	N/A
IMPORTADOR:	ABBOTT LABORATORIES DE COLOMBIA S.A.S
TIPO REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
FABRICANTE AUTORIZADO:	ABBVIE S.R.L./ABBOTT LABORATORIES DO BRASIL LTDA./
CONDICIÓN DE VENTA:	VENTA CON FORMULA MEDICA
CLASIFICACIÓN ESPECIAL:	NO ES MEDICAMENTO ESENCIAL

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA:

FORMA FARMACÉUTICA:	TABLETA RECUBIERTA LIBERACION PROLONGADA
VIDA ÚTIL:	TRES (3) AÑOS
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENESE A NO MAS DE 30°C en su envase y empaque original.

PRESENTACIÓN COMERCIAL:

CJA X 10 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 20 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 30 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 30 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 6 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 60 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO

MUESTRA MÉDICA:

CJA X 1 FCO VDRI AMBAR X 30 UND
CJA X 1 FCO VDRI AMBAR X 50 UND
CJA X 10 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 20 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 30 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO
CJA X 6 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO MM
CJA X 6 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO MM
CJA X 60 UND. PVC/PE/PCTFE/ALUMINIO

EMBALAJE: De acuerdo a orden del pedido del cliente.

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

TRATAMIENTO DE EPISODIOS AGUDOS MANÍACOS O MIXTOS, ASOCIADOS CON TRASTORNO BIPOLAR, CON O SIN CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS.
MONOTERAPIA Y COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA, EN EL TRATAMIENTO DE ADULTOS Y NIÑOS DE 10 AÑOS DE EDAD O MAYORES, CON CRISIS COMPLEJAS PARCIALES QUE SE PRODUCEN EN FORMA AISLADA O EN ASOCIACIÓN CON OTROS TIPOS DE CRISIS.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

TERAPIA COADYUVANTE Y ÚNICA, EN EL TRATAMIENTO DE CRISIS DE AUSENCIA SIMPLES Y COMPLEJAS, EN ADULTOS Y NIÑOS DE 10 AÑOS DE EDAD O MAYORES Y ADICIONALMENTE EN ADULTOS Y NIÑOS DE 10 AÑOS DE EDAD O MAYORES, CON MÚLTIPLES TIPOS DE CRISIS, QUE INCLUYEN CRISIS DE AUSENCIA.
PROFILAXIS DE CEFALEAS DEL TIPO MIGRAÑA EN ADULTOS.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Contraindicaciones
El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa.
El divalproato sódico está contraindicado en paciente en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).
El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.
El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato.
El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria.

Nuevas advertencias y precauciones
Hepatotoxicidad/disfunción hepática
Condiciones de ocurrencia: la falla hepática que conlleva a mortalidad se ha presentado en pacientes que estaban recibiendo ácido valproico. Estos incidentes usualmente ocurrieron durante los primeros seis meses de tratamiento.
Se debe tener precaución cuando se administren productos de divalproato sódico/valproato a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivos, con trastornos metabólicos congénitos, con trastornos de crisis epilépticas graves acompañados con retardo mental y con enfermedad orgánica cerebral pueden estar en riesgo específico. La experiencia ha indicado que los niños menores de 2 años están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproato sódico/valproato se utiliza en este grupo de pacientes, se debe utilizar con extrema precaución y como monoterapia. Los beneficios de la terapia (control de las crisis epilépticas) se deben evaluar con respecto a los riesgos. Por encima de este grupo etario, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.
Signos sugestivos: la hepatotoxicidad seria o fatal puede estar precedida por síntomas no específicos tales como malestar general, debilidad, letargia, edema facial, anorexia y vómito. En los pacientes con epilepsia, puede también presentarse la pérdida del control de las crisis

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

epilépticas. Los pacientes deben controlarse estrictamente con relación a la aparición de estos síntomas.

Detección: deben realizarse exámenes de la función hepática antes de la terapia y a intervalos frecuentes de ahí en adelante, especialmente durante los primeros seis meses. Sin embargo, los médicos no deben apoyarse totalmente en la bioquímica sérica ya que estos exámenes podrían no presentar resultados anormales en todos los casos, sino que deben también considerar los resultados de una anamnesis médica cuidadosa provisional y el examen físico.

El medicamento debe interrumpirse inmediatamente si se presenta disfunción hepática significativa, sospecha o aparición de la misma. En algunos casos, la disfunción hepática ha progresado a pesar de la interrupción del medicamento.

Pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad mitocondrial se ha reportado falla hepática aguda inducida por valproato y muertes relacionadas con causas hepáticas en pacientes con síndromes neurometabólicos hereditarios causados por mutaciones en el gen de la polimerasa (polg) del adn mitocondrial (por ejemplo, síndrome de alpers-huttenlocher) a frecuencias mayores a las observadas sin estos síndromes.

Se deben sospechar trastornos relacionados con polg en pacientes con antecedentes familiares o síntomas que sugieran trastorno relacionado con polg incluidos, entre otros, encefalopatía sin explicación, epilepsia refractaria (focal, mioclónica), estados epilépticos al momento de la presentación, retrasos en el desarrollo, regresión psicomotora, neuropatía sensoriomotora axonal, ataxia cerebral miopática, oftalmoplejía, o complicación de la migraña con aurea occipital. Se deben realizar ensayos de mutación de polg de acuerdo con la práctica clínica vigente para la evaluación diagnóstica de dichos trastornos.

En pacientes mayores de dos años para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el tratamiento de divalproato sódico/valproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis potencialmente mortal tanto en niños como en adultos que están recibiendo divalproato sódico/valproato sódico. Algunos de los casos se han descrito como hemorrágicos con progresión rápida desde los síntomas iniciales hasta la muerte. Algunos casos han ocurrido rápidamente después de la utilización inicial, así como después de varios años de utilización. La tasa basada en los casos reportados supera la esperada en la población en general y existen casos en los que la pancreatitis recurrió después de la reexposición al valproato. Debe advertirse a los pacientes y sus cuidadores que el dolor abdominal, las náuseas, el vómito o la anorexia podrían ser síntomas de pancreatitis que requiere evaluación médica inmediata. Si se diagnostica pancreatitis, normalmente el valproato debe interrumpirse. El tratamiento alternativo de la condición médica subyacente debe iniciarse en la forma clínicamente indicada.

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

Conducta e ideas suicidas

Se ha reportado aumento en el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que están tomado mae para alguna indicación. El aumento del riesgo de ideas o conductas suicidas con mae se observó desde la primera semana de iniciada la farmacoterapia con mae y persistió durante el periodo de tratamiento evaluado. El riesgo relativo de ideas o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas y otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Los prescriptores de divalproato sódico/valproato sódico o cualquier otro mae deben evaluar el riesgo de ideas o conductas suicidas con el riesgo de no tratar la enfermedad. La epilepsia y muchas otras enfermedades para los que los mae se prescriben están por si mismos asociados con morbilidad y un aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Si las ideas y conductas suicidas aparecen durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un determinado paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser informados de que los mae aumentan el riesgo de ideas y conductas suicidas y se les debe recomendar que es necesario estar alerta con relación a la aparición o empeoramiento de signos o síntomas de depresión, cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de ideas, conductas suicidas o pensamientos sobre autoinfligirse daño. Las conductas preocupantes deben reportarse inmediatamente al médico.

Trastornos de la densidad mineral ósea

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir el desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Interacción con antibióticos carbapenémicos

No se recomienda el uso concomitante de dci y medicamentos carbapenémicos.

Trombocitopenia - (ver sección 4.4 - generalidades)

Niñas/mujeres adolescentes/mujeres fértiles/mujeres embarazadas:

El divalproato sódico/valproato sódico tiene un alto potencial teratogénico y los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico están en alto riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Divalproato sódico/valproato sódico/ ácido valproico está contraindicado en las siguientes situaciones:

Tratamiento de la epilepsia y trastorno bipolar

- Durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación d).
- En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6.

Tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña

- Durante el embarazo (clasificación x).
- Durante la lactancia
- En mujeres en edad fértil a menos que tomen las medidas de prevención

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

del embarazo mencionadas en las secciones 4.4 y 4.6.

El médico tratante debe asegurarse de que:

- Se evalúen las circunstancias específicas en cada caso, involucrando al paciente en la discusión para obtener su compromiso, se analicen las opciones terapéuticas asegurando su comprensión de los riesgos y las medidas necesarias para minimizarlos.
- Se evalúe la posibilidad de embarazo para todas las pacientes.
- El paciente ha entendido y reconocido los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico.
- La paciente comprende la necesidad de someterse a pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento y durante el tratamiento, según sea necesario.
- Se asesore a la paciente sobre la anticoncepción y de que la paciente esté en capacidad de utilizar anticonceptivos efectivos (para detalles adicionales, consultar la subsección anticoncepción de este recuadro de advertencia) sin interrupción durante la duración del tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico.
- El paciente comprende la necesidad de una revisión periódica (al menos anual) del tratamiento por parte del médico tratante, preferiblemente por un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia, la manía o la profilaxis de la migraña.
- La paciente entiende la necesidad de consultar a su médico tan pronto como planee un embarazo para garantizar una discusión oportuna y cambiar a opciones de tratamiento alternativas antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.
- El paciente comprende los peligros y las precauciones necesarias asociados con la utilización de divalproato sódico/valproato sódico y la necesidad de consultar urgentemente a su médico en caso de embarazo.
- El paciente ha recibido la guía.

Estas condiciones también conciernen a las mujeres que no son sexualmente activas a menos que el médico tratante considere que existen razones convincentes que indiquen que no existe riesgo de embarazo.

Niñas

- El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas comprendan la necesidad de contactar al especialista una vez que la niña que utiliza divalproato sódico/valproato sódico experimente la menarquia.

El médico tratante debe asegurarse de que los padres/cuidadores de las niñas que han experimentado la menarquia reciban una amplia información sobre los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico.

En las pacientes que experimentaron la menarquia, el especialista prescriptor debe reevaluar anualmente la necesidad de divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Si divalproato sódico/valproato sódico es el único tratamiento adecuado, se debe analizar la necesidad de utilizar anticonceptivos efectivos y todas las demás medidas descritas en las secciones 4.3, 4.4 y 4.6. El

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

especialista debe hacer todos los esfuerzos posibles para cambiar a las niñas a un tratamiento alternativo antes de que alcancen el potencial de fertilidad.

Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil que se les prescribió divalproato sódico/valproato sódico deben utilizar un método anticonceptivo efectivo, sin interrupción, durante todo el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico. A estas pacientes se les debe proporcionar amplia información sobre la prevención del embarazo y se les debe remitir a asesoría sobre planificación si no están utilizando anticoncepción efectiva. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo (preferiblemente una forma independiente del usuario como un dispositivo intrauterino o un implante) o dos formas complementarias de anticoncepción, incluido un método de barrera.

Deberán evaluarse las circunstancias específicas en cada caso y cuando se seleccione el método anticonceptivo se debe involucrar a la paciente en la discusión para lograr su compromiso y cumplimiento de las medidas seleccionadas. Incluso si la paciente tiene amenorrea deberá seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción efectiva.

Revisiones anuales del tratamiento preferiblemente por un especialista.

El médico tratante debe revisar al menos anualmente si divalproato sódico/valproato sódico es el tratamiento más adecuado para el paciente.

El médico tratante debe asegurarse de que el paciente ha comprendido y conoce los riesgos de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo, incluida la magnitud de estos riesgos para los niños expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico.

Planeación de embarazo

Para la indicación de epilepsia y trastorno bipolar, si una mujer está planeando quedar embarazada, un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar debe volver a evaluar la necesidad de divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir una asesoría adicional sobre los riesgos para el feto por la utilización de divalproato sódico/valproato sódico para apoyar su decisión informada con respecto a la planificación familiar.

Para la indicación de profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar embarazada, debe consultar un especialista con experiencia en el manejo de la profilaxis de la migraña y debe suspenderse el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

En caso de embarazo

En caso de embarazo, la paciente debe comunicarse inmediatamente con un especialista/médico para reevaluación del tratamiento y consideración de opciones alternativas.

El farmacéutico debe asegurarse de que:

- Se recomiende a las pacientes no suspender la utilización de

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

divalproato sódico/valproato sódico y que se comuniquen inmediatamente con un especialista en caso de que planeen un embarazo o sospechen estar embarazadas.

Materiales educativos

Para ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a evitar la exposición durante el embarazo al divalproato sódico/valproato sódico, el titular de la autorización de comercialización ha proporcionado materiales educativos como una guía para el médico que refuerza las advertencias y proporciona orientación sobre la utilización de divalproato sódico/valproato sódico en mujeres en edad fértil y los detalles del programa de prevención del embarazo. Debe proporcionarse a todas las mujeres en edad fértil que utilicen divalproato sódico/valproato sódico una guía para pacientes.

Recordatorio visual sobre el empaque externo

Con el fin de informar y recordar a los pacientes evitar la exposición a divalproex sódico/valproato sódico/ácido valproico durante el embarazo, el titular de la autorización de comercialización ha agregado un pictograma y una advertencia en el empaque exterior.

Hiperamonemia

Se ha reportado hiperamonemia asociada con la terapia con divalproato sódico/valproato sódico y puede estar presente a pesar de que los exámenes de la función hepática sean normales. En pacientes que desarrollan letargia no explicada y vómito o cambios en el estado mental, se debe considerar la encefalopatía hiperamonémica y la medición del nivel de amoníaco. La hiperamonemia debe también considerarse en pacientes que presenten hipotermia. Si el amoníaco aumenta, la terapia con divalproato sódico/valproato sódico debe interrumpirse. Deben realizarse las intervenciones apropiadas para el tratamiento de la hiperamonemia, y dichos pacientes deben someterse a investigación para trastornos del ciclo de la urea subyacentes.

Las elevaciones asintomáticas del amoníaco son más frecuentes y, cuando están presentes, requieren el monitoreo estricto de los niveles plasmáticos de amoníaco. Si la elevación persiste, debe considerarse la interrupción de la terapia con divalproato sódico/valproato sódico.

Trastornos del ciclo de la urea (tcu): la encefalopatía hiperamonémica, algunas veces fatal, se ha reportado después del inicio de la terapia con valproato en pacientes con trastornos del ciclo de la urea, un grupo de anomalías genéticas poco frecuentes, específicamente deficiencia de la ornitina transcarbamilasa. Antes del inicio de la terapia con valproato, se debe considerar la evaluación para tcu en los siguientes pacientes: 1) los que tienen antecedentes de encefalopatía o coma inexplicable, encefalopatía asociada con carga de proteínas, encefalopatía relacionada con embarazo o posparto, retardo mental no explicado o antecedentes de elevación de amoníaco o glutamina en plasma; 2) que tienen vómito y letargia cíclicos, irritabilidad episódica extrema, ataxia, bun bajo, evitación de proteínas; 3) con antecedentes familiares de tcu o antecedentes familiares de muertes infantiles inexplicadas, especialmente en hombres; 4) con otros signos o síntomas de tcu. Los pacientes que desarrollaron síntomas de encefalopatía hiperamonémica no explicada mientras estaban recibiendo terapia con valproato deben recibir tratamiento inmediato (incluida la interrupción de la terapia de

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

valproato) y evaluarse con relación a trastornos del ciclo de la urea subyacentes.

Hiperamonemia y encefalopatía asociada con la utilización concomitante de topiramato

Los síntomas clínicos de encefalopatía hiperamonémica a menudo incluyen alteraciones agudas en el nivel de conciencia y/o función cognitiva con letargia o vómito. La hipotermia puede ser también una manifestación de la hiperamonemia. En la mayoría de los casos, los síntomas y signos desaparecen con la interrupción de cualquiera de los medicamentos. Este evento adverso no se debe a una interacción farmacocinética.

Se desconoce si la monoterapia con topiramato se asocia con hiperamonemia. Los pacientes con problemas congénitos del metabolismo o reducida actividad mitocondrial hepática pueden estar en mayor riesgo de hiperamonemia con o sin encefalopatía. Aunque no se ha estudiado, una interacción del topiramato y el ácido valproico puede exacerbar los defectos existentes o las deficiencias enmascaradas en personas susceptibles.

Hipotermia

La hipotermia definida como la caída no intencional en la temperatura interna del cuerpo a <35 °c (95 °f), se ha reportado asociada con la terapia con divalproato sódico/valproato sódico con y sin hiperamonemia. Esta reacción adversa puede también ocurrir en pacientes que utilizan topiramato concomitante con valproato después de iniciar el tratamiento con topiramato o después de aumentar la dosis diaria de topiramato. Se debe considerar la interrupción del valproato en pacientes que desarrollan hipotermia que puede manifestarse por una variedad de anomalías clínicas, incluida letargia, confusión, coma y alteraciones significativas en otros sistemas orgánicos mayores tales como los sistemas cardiovascular y respiratorio. El manejo clínico y la evaluación deben incluir exámenes de los niveles de amoníaco en sangre.

Atrofia cerebral

Se han presentado informes poscomercialización de atrofia cerebral y cerebelosa reversible e irreversible temporalmente asociada con la utilización de productos de valproato; en algunos casos, los pacientes se recuperaron con secuelas permanentes. Las funciones motoras y cognitivas de los pacientes bajo tratamiento con valproato deben monitorearse rutinariamente y el medicamento debe interrumpirse en presencia de signos de sospecha o signos aparentes de atrofia cerebral.

Se ha reportado también atrofia cerebral con varias formas de problemas neurológicos incluidos retrasos en el desarrollo y deterioro psicomotor en niños que fueron expuestos en útero a productos de valproato.

Generalidades

Exámenes de laboratorio:

Debido a los informes de trombocitopenia, la inhibición de la fase secundaria de la agregación plaquetaria, y parámetros anormales de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno bajo), se recomiendan recuentos de plaquetas y pruebas de coagulación antes del inicio de la terapia y a intervalos periódicos. Se recomienda controlar a los pacientes que estén recibiendo divalproato sódico/valproato sódico con relación al recuento de plaquetas y parámetros de coagulación antes de cirugías planeadas. La evidencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Como divalproato sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.

Divalproato sódico/valproato sódico se elimina parcialmente en la orina como cetometabolito que puede llevar a falsa interpretación de la prueba de cetona en orina.

Existen informes de alteración de las pruebas de la función tiroidea asociada con valproato. Se desconoce la significancia clínica de esto.

Recomendaciones: la presencia de hemorragia, hematomas u otros trastornos de la hemostasia/coagulación es una indicación para la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Como divalproato sódico/valproato sódico puede interactuar con medicamentos que provocan la inducción de enzimas administrados concurrentemente, se recomienda realizar determinaciones de las concentraciones plasmáticas de forma periódica de valproato y los medicamentos concomitantes durante el inicio de la terapia.

Existen estudios in vitro que sugieren que el valproato estimula la replicación de los virus del VIH y CMV bajo algunas condiciones experimentales. La consecuencia clínica, si la hay, se desconoce.

Adicionalmente, la relevancia de estos hallazgos in vitro es incierta para los pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral máximamente supresora. No obstante, estos datos deben tenerse en cuenta cuando se interpretan los resultados de control regular de la carga viral en pacientes infectados con el VIH que están recibiendo valproato o cuando se realiza el seguimiento clínico de pacientes infectados con el CMV.

Se debe advertir a los pacientes con deficiencia subyacente de carnitina palmitoiltransferasa (cpt) tipo ii del aumento del riesgo de rabdomiólisis cuando se toma valproato.

La frecuencia de los eventos adversos (específicamente la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia) puede estar relacionada con la dosis. El beneficio terapéutico con dosis mayores debe por tanto evaluarse con respecto a la posibilidad de aumento de la incidencia de efectos adversos.

Parece prudente no utilizar valproato sódico en pacientes con traumatismo craneal agudo para profilaxis de las crisis epilépticas postraumáticas hasta que esté disponible información adicional.

Reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad

La reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), también conocida como reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, se ha reportado raramente en asociación temporal estrecha después del inicio de la terapia con valproato en adultos y pacientes pediátricos (mediana del tiempo hasta la detección: 21 días; rango: 1 a 40). Aunque existe un número limitado de reportes, muchos de estos casos resultaron en hospitalización y se ha reportado al menos una muerte.

Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos; sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y erupción asociada con el compromiso de otro sistema orgánico. Otras manifestaciones asociadas pueden incluir linfadenopatía, hepatitis,

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

anomalías en las pruebas de la función hepática, anomalías hematológicas (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepatorrenal, artralgia y astenia.

Debido a que la expresión del trastorno es variable, pueden presentarse síntomas y signos en otros sistemas orgánicos no mencionados aquí. Si se sospecha esta reacción, se debe interrumpir valproato e iniciarse un tratamiento alternativo. Aunque la existencia de sensibilidad cruzada con otros medicamentos que producen este síndrome no es clara, la experiencia entre medicamentos asociados con hipersensibilidad multiorgánica podría indicar esta posibilidad.

Información para las pacientes

Como divalproato sódico/valproato sódico se ha asociado con algunos tipos de defectos congénitos y riesgos para el desarrollo, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos asociados con la utilización de divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo.

Únicamente para las formulaciones con divalproato sódico:

Residuos del medicamento en las heces

Se han presentado reportes raros de residuos de medicamento en las heces, algunos de ellos ocurridos en pacientes con trastornos anatómicos (incluido ileostomía o colostomía) o trastornos gastrointestinales funcionales con disminución de los tiempos de tránsito gi. En algunos informes se han presentado residuos del medicamento en el contexto de la diarrea. Se recomienda que los niveles plasmáticos de valproato sean controlados en pacientes que experimentan residuos del medicamento en las heces y la condición clínica del paciente debe controlarse. Si se considera clínicamente indicado, deberán buscarse tratamientos alternativos.

Uso pediátrico

La experiencia con valproato oral indica que los niños menores de dos años de edad están considerablemente en mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente los que presentan las condiciones antes mencionadas. Cuando divalproato sódico/valproato sódico inyectable se utiliza en este grupo de pacientes, debe tenerse extrema precaución y debe emplearse como monoterapia. Los beneficios de la terapia deben evaluarse con respecto a los riesgos. Por encima de los dos años de edad, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores.

En niños más jóvenes, especialmente los que están recibiendo medicamentos inductores de enzimas, requerirán dosis de mantenimiento mayores para obtener las concentraciones buscadas de ácido valproico totales y no unidas.

La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del control de las concentraciones totales de ácido valproico sérico. La interpretación de las concentraciones de ácido valproico en niños debe incluir la consideración de los factores que afectan el metabolismo hepático y la unión a proteínas. En pacientes mayores de dos años de edad para los que se sospecha clínicamente tienen enfermedad mitocondrial hereditaria, divalproato sódico/valproato sódico debe únicamente utilizarse después de que otros anticonvulsivos hayan fracasado. Este grupo de más edad de pacientes debe controlarse estrictamente durante el

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

tratamiento de divalproato sódico/valproato sódico con relación al desarrollo de lesión hepática aguda con evaluaciones clínicas regulares y control con exámenes de la función hepática.

La toxicología básica y las manifestaciones patológicas del valproato sódico en ratas neonatas (4 días de edad) y jóvenes (14 días de edad) son similares a las observadas en ratas adultas jóvenes. Sin embargo, no se han reportado hallazgos adicionales, incluidas alteraciones renales en ratas jóvenes y alteraciones renales y displasia retiniana en ratas neonatales. Estos hallazgos ocurrieron en 240 mg/kg/día, una dosis aproximadamente equivalente a la dosis diaria máxima recomendada para los humanos en mg/m2 y no se observaron a 90 mg/kg, o 40% de la dosis diaria máxima para los humanos en mg/m^2.

Divalproato sódico tabletas de liberación extendida

La seguridad y eficacia de divalproato sódico tabletas de liberación extendida para profilaxis de la migraña no se han establecido en pacientes menores de 18 años de edad.

La seguridad y eficacia de divalproato sódico tabletas de liberación extendida para el tratamiento de crisis parciales complejas, crisis epilépticas de ausencia simples y complejas y múltiples tipos de crisis epilépticas que incluyen crisis de ausencia no se han establecido en pacientes pediátricos menores de diez años de edad.

El uso en niños de divalproato sódico de liberación extendida no se recomienda para la profilaxis de la migraña.

Uso geriátrico

Ningún paciente mayor de 65 años de edad fue incluido en los ensayos clínicos prospectivos, doble ciegos de manía asociados con enfermedad bipolar. En un estudio de revisión de casos de 583 pacientes, 72 pacientes (12%) eran mayores de 65 años de edad. Un porcentaje mayor de pacientes mayores de 65 años de edad reportó lesión accidental, infección, dolor, somnolencia y temblor. La interrupción del valproato estuvo ocasionalmente asociada con los últimos dos eventos. No es claro si estos eventos indican riesgo adicional o si resultan de enfermedades médicas preexistentes y del uso de medicamentos concomitantes entre estos pacientes.

Somnolencia en el adulto mayor: un estudio de pacientes adultos mayores con demencia reveló somnolencia relacionada con el medicamento e interrupción debido a somnolencia. La dosis inicial debe reducirse en estos pacientes y las reducciones o interrupción de la dosis debe considerarse en pacientes con excesiva somnolencia.

En pacientes adultos mayores, la dosis debe aumentarse más lentamente y con control regular del consumo de líquidos y alimentos, deshidratación, somnolencia y otros eventos adversos. La reducción o interrupción de la dosis de valproato debe considerarse en pacientes con disminución en el consumo de alimentos y líquidos y en pacientes con excesiva somnolencia.

Divalproato sódico tabletas er

No existe información suficiente para establecer la seguridad y eficacia de divalproato sódico para la profilaxis de migrañas en pacientes mayores de 65 años de edad.

Agravamiento de las convulsiones

Como ocurre con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar, en lugar de una mejora, un empeoramiento reversible de la frecuencia y gravedad de las convulsiones (incluido el estado

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

epiléptico), o el inicio de nuevos tipos de convulsiones con valproato. En caso de agravamiento de las convulsiones, se debe aconsejar a los pacientes consultar a su médico inmediatamente.

Información relacionada con los excipientes

Divalproato sódico 250 y 500 mg tabletas de liberación extendida:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de LAPP o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad embarazo y lactancia

Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación x). En el manejo del trastorno bipolar y la epilepsia durante el embarazo, se recomienda utilizarlo solamente si el médico considera que el medicamento es esencial para el control de la patología y donde otras alternativas terapéuticas son infectivas o están contraindicadas (clasificación d). Divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico está contraindicado en mujeres en edad fértil a menos que cumplan las medidas para la prevención del embarazo mencionadas en las secciones 4.3 y 4.4.

Riesgo de la exposición a divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo

La monoterapia con valproato y la poli terapia con divalproato sódico/valproato sódico se han asociado con desenlaces anormales de embarazo. Los datos disponibles sugieren que la poli terapia antiepiléptica que incluye divalproato sódico/valproato sódico se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia con divalproato sódico/valproato sódico.

Malformaciones congénitas

Los datos de un metaanálisis (que incluyó registros y estudios de cohorte) han demostrado que 10,73% de los niños de mujeres epilépticas expuestas a monoterapia con divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico durante el embarazo sufren de malformaciones congénitas (ic de 95%: 8,16-13,29). Existe más riesgo de malformaciones mayores que en la población general, en la que el riesgo es aproximadamente 2-3%. El riesgo es dependiente de la dosis, pero no puede establecerse un umbral de dosis por debajo de la cual no exista ningún riesgo.

Los datos disponibles muestran un aumento en la incidencia de malformaciones menores y mayores. Los tipos más frecuentes de malformaciones incluyen defectos del tubo neural, dimorfismo facial, labio leporino y paladar hendido, craneoestenosis, defectos cardiacos, renales y urogenitales, defectos en las extremidades (incluida aplasia bilateral del radio) y múltiples anomalías que comprometen varios sistemas corporales.

Trastornos del desarrollo

Los datos han demostrado que la exposición a divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico en el útero puede tener efectos adversos sobre el desarrollo mental y físico de los niños expuestos. El riesgo parece dependiente de la dosis, pero un umbral de dosis debajo del cual no exista riesgo, no puede establecerse con base en los datos disponibles. El periodo gestacional exacto del riesgo para estos efectos es incierto y la posibilidad de un riesgo a través de todo el embarazo no puede

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

descartarse.

Los estudios en niños preescolares expuestos en el útero a divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico solo muestran que hasta 30-40% experimentan retraso en su desarrollo inicial como, por ejemplo, retraso para hablar y caminar, bajas capacidades intelectuales, pobres habilidades con el lenguaje (hablar y comprender) y problemas de memoria, posiblemente indicando trastornos del neurodesarrollo.

El coeficiente intelectual (IQ) medido en niños en edad escolar (edad 6 años) con antecedentes de exposición en el útero al valproato fue en promedio 7-10 puntos menor que en los niños expuestos a otros antiepilépticos.

Aunque el papel de los factores de confusión no puede excluirse, existe evidencia en niños expuestos a divalproato sódico/valproato sódico/ácido valproico, de que el riesgo de deterioro intelectual pueda ser independiente del IQ de la madre.

Los datos sobre resultados a largo plazo son limitados.

Los datos disponibles muestran que los niños expuestos al valproato en el útero tienen mayor riesgo de trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y el autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con la población general de estudio.

Los datos limitados sugieren que los niños expuestos al valproato en el útero pueden presentar mayor probabilidad de desarrollar síntomas de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA)

Niñas, mujeres adolescentes y mujeres en edad fértil

Si una mujer planea quedar embarazada

- *Para la indicación para epilepsia:* durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas de la madre y el estado epiléptico con hipoxia puede presentar un riesgo especifico de muerte para la madre y el nonato.
- *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* en mujeres que planean quedar embarazadas que están embarazadas, la terapia con valproato debe reevaluarse.
- *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* si una mujer planea quedar embarazada o queda embarazada, deberá interrumpirse la terapia con valproato.
- *Para la indicación epilepsia y/o manía/trastorno bipolar:* en mujeres que planean quedar embarazadas deben realizarse todos los esfuerzos, si es posible, para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción

Si una mujer planea un embarazo

Para las indicaciones de epilepsia y trastorno bipolar, si una mujer planea quedar embarazada, un especialista (preferiblemente) con experiencia n el tratamiento de la epilepsia y del trastorno bipolar, debe reevaluar el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico y considerar opciones de tratamiento alternativas. Se debe hacer todo lo posible para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado antes de la concepción y antes de interrumpir la anticoncepción. Si el cambio no es posible, la mujer debe recibir asesoría adicional sobre los riesgos de divalproato sódico/valproato sódico para el nonato de modo que apoye la toma de su decisión informada con respeto a la planificación familiar.

Para la indicación de profilaxis de la migraña, si una mujer planea quedar

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

embarazada, preferiblemente debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de la profilaxis de la migraña y el tratamiento con divalproato sódico/valproato sódico debe interrumpirse y si es necesario cambiar a un tratamiento alternativo antes de la concepción y antes de que se interrumpa la anticoncepción.

Mujeres embarazadas

Divalproato sódico/valproato sódico como tratamiento de la profilaxis de los ataques de migraña está contraindicado para utilización durante el embarazo. Divalproato sódico/valproato sódico como tratamiento para la epilepsia y el trastorno bipolar esta contraindicado durante el embarazo a menos que no exista un tratamiento alternativo adecuado, según lo evaluado y decidido por el médico tratante.

Si una mujer que utiliza divalproato sódico/valproato sódico queda embarazada, debe remitirse inmediatamente a u especialista (preferiblemente) para considerar opciones de tratamiento alternativas. Durante el embarazo, las crisis epilépticas tonicoclónicas maternas y el estado epiléptico con hipoxia pueden conllevar un riesgo particular de muerte para la madre y el nonato.

Si, a pesar de los riesgos conocidos de divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo y después de consideración cuidadosa del tratamiento alternativo preferiblemente por el especialista, en circunstancias excepcionales una mujer embarazada debe recibir divalproato sódico/valproato sódico para la epilepsia, se recomienda:

- Utilizar la dosis efectiva mas baja y dividir la dosis diaria de divalproato sódico/valproato sódico en varias dosis pequeñas que se deben tomar durante el día. La utilización de una formulación de liberación prolongada puede ser preferible a otras formulaciones de tratamiento para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas.

Todas las pacientes con un embarazo expuesto al divalproato sódico/valproato sódico y sus parejas deben considerar el control prenatal especializado para detectar la posible aparición de defectos del tubo neural u otras malformaciones.

La evidencia disponible no sugiere que la administración de suplementos de folato antes del embarazo pueda prevenir el riesgo de defectos del tubo neural que pueden ocurrir en todos los embarazos

Riesgo para el neonato

- se han reportado casos de síndrome hemorrágico muy raramente en neonatos cuyas madres han tomado divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo. Este síndrome hemorrágico esta relacionado con trombocitopenia, hipofibrinogemia y/o con una disminución en otros factores de coagulación. La afibrinogenemia también se ha reportado y puede ser fatal. Sin embargo, este síndrome debe distinguirse de la disminución de los factores de vitamina k inducidos por fenobarbital e inductores enzimáticos. Por tanto, el recuento de plaquetas, el nivel plasmático de fibrinógeno, las pruebas de coagulación y los fatores de coagulación deben investigarse en los neonatos.
- se han reportado casos de hipoglicemia en neonatos cuyas madres han tomado divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo
- se han reportado casos de hipotiroidismo en neonatos cuyas madres han tomado divalproato sódico/valproato sódico durante el embarazo
- el síndrome de abstinencia (como, por ejemplo, agitación, irritabilidad,

FICHA TÉCNICA DE PRODUCTO
VALCOTE® ER 250 mg TAB LP-ABBOTT IMVE

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA:

hiperexcitabilidad, nerviosismo, hipercinesia, trastornos de la tonicidad, temblor, convulsiones y trastornos alimenticios) puede ocurrir en neonatos cuyas madres han tomado valproato durante el último trimestre de su embarazo

Lactancia

Divalproato sódico/valproato sódico se distribuye en la leche materna con una concentración que varía entre 1% a 10% de los niveles séricos de la madre. Se han presentado trastornos hematológicos en neonatos lactados/lactantes de madres tratadas.

Se debe tomar la decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con divalproato sódico/valproato sódico teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

Fertilidad

Se ha reportado amenorrea, ovario poliquístico y aumento en los niveles de testosterona en mujeres que utilizan divalproato sódico/valproato sódico. La administración de divalproato sódico/valproato sódico también deteriora la fertilidad en los hombres. Los informes de casos indican que las disfunciones de fertilidad son reversibles después de la interrupción del tratamiento

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinas:

Como divalproato sódico/valproato sódico puede producir depresión del SNC, especialmente cuando se combina con otros depresores del SNC (por ejemplo, alcohol), se debe recomendar a los pacientes no realizar actividades peligrosas, como por ejemplo conducir un automóvil y operar maquinas peligrosas hasta que se determine que no presenta somnolencia debido al medicamento.

POSOLOGÍA:	N/A
VÍA DE ADMINISTRACIÓN:	ORAL
GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO:	ANTIEPILEPTICOS
CÓDIGO ATC:	N03AG01
TRANSPORTE:	En vehículos exclusivos para transporte de productos farmacéuticos. No hay riesgos asociados con el transporte del producto. Se recomienda que sean tenidas en cuenta las precauciones necesarias para evitar el maltrato, la contaminación y la exposición del producto a condiciones climáticas externas durante el transporte.
CONDICIONES PARA DEVOLUCIÓN DE PRODUCTOS:	De acuerdo a políticas del Laboratorio y normativa nacional aplicable a esteproceso.

RYAN	**FICHA TÉCNICA Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DOBUTAMINA 250 mg/ 20mL SOLUCIÓN INYECTABLE**	CÓDIGO	PRI 057 FT 021
		EDICIÓN	2
	PROCESO PRODUCCION	PÁGINA	1 DE 4

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ	FECHA DE EMISIÓN
JEFE DE PRODUCCIÓN	DIRECTOR TÉCNICO Y PRODUCCIÓN	DIRECTOR DE GARANTÍA CALIDAD	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN
FECHA	FECHA 03-03-2020	FECHA 03-03-2020	03-03-2022

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DOBUTAMINA 250 mg / 20 mL INYECTABLE

2. CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO(S) ACTIVO(S):

DOBUTAMINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A DOBUTAMINA 250 mg / 20 mL

3. FORMA FARMACÉUTICA:

SOLUCION INYECTABLE

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

IV – INTRAVENOSA LENTA

5. PRESENTACIÓN COMERCIAL:

CAJA POR 1, 4, 10, 25 y 100 FRASCOS VIALES BLANCOS DE VIDRIO TIPO I CON PIROGRABADO MORADO. TAPÓN DE CAUCHO GRIS Y AGRAFE DE ALUMINIO ESTANDAR LACADO.

6. FAMILIA QUÍMICA / CATEGORIA TERAPEUTICA:

SIMPATICOMIMÉTICO / ESTIMULANTE CARDIACO

7. DATOS CLÍNICOS

7.1. DOSIS, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO:

La Dobutamina es compatible con los siguientes diluyentes: cloruro de sodio a 0,9%; dextrosa a 5% o 10%; solución de Ringer-lactato con dextrosa a 5%, y solución de Ringer lactato con dextrosa a 5% y cloruro de sodio a 0,9%. Se recomienda la infusión de 2,5 ug a 10 µg/kg/minuto como dosis usual. En raras ocasiones, las cantidades infundidas deben elevarse hasta 40 µg /kg/minuto para obtener los efectos deseados. La cantidad y el tiempo durante el cual debe realizarse la administración se ajustarán de acuerdo con la respuesta del paciente. Se evaluarán, con ese fin, la frecuencia cardíaca, la presencia de actividad ectópica, la presión arterial, el flujo urinario y, cuando fuere posible, la presión venosa central.

8. INDICACIONES

Pacientes que requieren apoyo inotrópico en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca debido a cardiopatías, infarto del miocardio o bien sor procedimientos quirúrgicos cardiacos.

9. CONTRAINDICACIONES ESPECIFICAS DEL PRODUCTO

Hipersensibilidad al medicamento anotada o síntomas como erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y broncoespasmo. Tener precaución con los pacientes hipertensos o que presenten fibrilación auricular. Los pacientes con hipertensión preexistente pueden desarrollar una respuesta presora exagerada, y muy rara, ocasión con hipovolumia, pacientes con daño cerebral o insuficiencia coronaria. Administrese con precaución en embarazo, ancianos, diabetes, hipertiroidismo y en pacientes psiconeuróticos.

10. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Contiene en su fórmula Metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de Hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

Durante la administración de dobutamina, como con cualquier agente adrenérgico, se debe monitorear en forma continua el ECG y la presión arterial.

11. REACCIONES ADVERSAS

Se han registrado incrementos de la frecuencia cardiaca (de 5 a 15 latidos por minuto) y de la presión arterial, y actividad ectópica ventricular; estos efectos están relacionados con las dosis. También se han informado taquicardia y reacciones en el lugar de la inyección (inflamación y flebitis).

12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GENERO

Debe emplearse con extrema precaución durante la anestesia con ciclopropano, halotano u otro anestésico similar; los efectos inotrópicos de la Dobutamina sobre el corazón son revertidos por ß-bloqueantes, y puede producirse una vasoconstricción y un aumento de la tensión arterial debido a los efectos agonistas α de la Dobutamina.

Los estudios realizados en animales indican que la dobutamina puede no ser efectiva si el paciente ha recibido recientemente betabloqueantes. En dicho caso, puede aumentar la resistencia vascular periférica. La potencia del clorhidrato de dobutamina puede disminuir si el paciente recibe antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos. En tales casos, quizá se resalten aparentes los efectos alfa-agonistas del clorhidrato de dobutamina, incluyendo la vaso constricción periférica y la hipertensión. Por el contrario, el bloqueo alfa-adrenérgico puede hacer aparentes los efectos beta-1 y beta-2, lo cual tiene como resultado taquicardia y vasodilatación. Los estudios preliminares indican que el uso concomitante de clorhidrato de dobutamina y nitroprusiato produce mayor gasto cardiaco y, habitualmente, menor presión en cuña de los capilares pulmonares que al utilizar cualquiera de los fármacos por separado. No hubo ninguna en los estudios clínicos en los que el clorhidrato de dobutamina se administró en forma concurrente con otros medicamentos, incluso digitálicos, furosemida, espironolactona, lidocaína, nitroglicerina, nitroprusiato, dinitrato de isosorbida, morfina, atropina, heparina, protamina, cloruro de potasio, ácido fólico y acetaminofeno.

13. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUIMICA	SISTEMA ORGANICO	GRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO QUIMICO
C01CA07	DOBUTAMINA	SISTEMA CARDIOVASCULAR	TERAPIA CARDIACA	ESTIMULANTES CARDIACOS	AGENTES ADRENERGICOS Y DOPAMINERGICOS

14. DATOS FARMACEUTICOS

14.1. MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

La Manufactura del producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación asépticas, procedimientos operativos e instructivos de fabricación, envase y empaque. El producto es estable fisicoquímica y microbiológicamente durante su periodo de vida útil.

14.2. CONDICIONES DE MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE:

El producto debe manipularse como material frágil y delicado, debe ser empacado en cajas de carton resistentes, no debe colocarse sobrepeso a las cajas.

14.3. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO (TEMPERATURA, HUMEDAD RELATIVA)

El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y el calor, humedad relativa inferior a 80%

14.4. TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO.
Debe ser manejado como desecho peligroso, entregado a un tercero autorizado por La Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición.

15. IDENTIFICACION DE RIESGOS

15.1 RIESGOS PARA LA SALUD/ PRIMEROS AUXILIOS
Retirar del sitio de exposición; quitar la ropa contaminada; personas que desarrollan sensibilidad (reacciones anafilácticas) deben recibir inmediata atención medica

INHALACION: El medicamento es una solución acuosa, por lo tanto, no debe existir riesgo, sin embargo si alguna persona muestra sensibilidad debe ser trasladada a un sitio ventilado
OJOS: Causa severa irritación. Lavar con abundante agua durante 15 minutos y solicitar atención medica
PIEL: Puede causar irritación. Lavar con abundante agua
INGESTIÓN: Puede causar irritación Lavar la boca con abundante agua

15.2. TRATAMIENTO POR SOBREDOSIS
Incluye lo siguiente:

Si el material fue ingerido, administrar carbón activado para aumentar absorción y eliminación.
Para el tratamiento de las taquiarritmias ventricular severa utilizar Propanolol o Lidocaina
Monitorear y mantener al paciente los signos vitales, presión sanguínea y electrolitos séricos.

15.3. MEDIDAS DE LUCHA CONTRA INCENDIO

MEDIOS DE EXTINCIÓN: Utilizar extintor multipropósito

RIESGOS DE EXPLOSIÓN Y FUEGO: Este material es considerado no combustible.

PROCEDIMIENTO CONTRAINCENDIO: Como todos los incendios evacuar al personal a un área segura. Ante la amenaza de fuego use equipo de respiración personal y ropa protectora.

15.4. ALMACENAMIENTO, DERRAMES Y MEDIDAS DE DISPOSICIÓN
ALMACENAMIENTO: El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y el calor, humedad relativa inferior a 80%

RESPUESTA ANTE DERRAME: Utilizar protección respiratoria aprobada, guantes de caucho y ropa protectora. Recoger el material utilizando gafas o toallas absorbentes. Situe el material recolectado en un recipiente apropiadamente, identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacios

15.5. CONTROLES DE EXPOSICIÓN/ PROTECCIÓN PERSONAL

PROTECCIÓN RESPIRATORIA: Utilizar mascara anti-vapores

VENTILACIÓN: Adecuada
GUANTES: Caucho
PROTECCIÓN PARA LOS OJOS: Gafas de seguridad
ROPA PROTECTORA: Adecuada para proteger la piel.

15.5. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

SINTOMAS: Dolor de pecho. Latidos cardíacos fuertes. Respiración dificultosa. Dolor de cabeza. Trastornos gastrointestinales. Nerviosismo. Inquietud. Pérdida de apetito. Temblor. Entumecimiento, dolor, hormigueo o debilidad en manos o pies. Problemas urinarios.

15.7. INFORMACIÓN ECOLÓGICA
ECOTOXICIDAD: No se ha identificado estudios relevantes; sin embargo, evitar que el producto entre en contacto con el agua potable, aguas residuales y suelo.

16. FABRICANTE:
LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA SAS

17. VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO:
2 AÑOS A PARTIR DE SU FECHA DE FABRICACIÓN

18. FECHA DE VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO:
10-12-2029 (RENOVACIÓN)

19. No. REGISTRO SANITARIO:
INVIMA 2014V-IIBC3226-R1 (RENOVACIÓN)

CONTROL DE CAMBIOS

Versión Anterior	Fecha de Publicación de versión anterior	Cambios
N.A.	N.A.	Creación
1	10-03-2017	• Cambio de registro sanitario y vigencia de registro • Se incluye encabezado vigente de sistema gestión calidad

Actividad	***ELABORÓ***	***REVISÓ***	***AUTORIZÓ***
Firma y Fecha			
	2023-03-28	2023-03-29	2023-03-29
Nombre y Cargo	Olga Patricia Ospina C. *Coordinadora de Calidad*	Martha Soraya Rojas *Dir. Técnica y de Regulatorios*	Luperly Sabogal Martínez *Gerente General*

INFORMACION GENERAL	
Nombre del medicamento:	DOBUTAMINA 250 mg/5 mL SOLUCION INYECTABLE
Nombre genérico:	Dobutamina
Concentración:	Cada ampolla de 5 mL contiene Dobutamina clorhidrato 280 mg (equivalente a Dobutamina 250 mg)
Composición cualitativa - cuantitativa	Cada 5 mL de solución inyectable contiene: **PRINCIPIO ACTIVO:** Dobutamina clorhidrato (Equivalente a 250 mg de Dobutamina) **EXCIPIENTES:** Metasulfito de sodio Etanol Ácido clorhídrico 0,1N para ajuste de pH Agua para inyectables c.s.p
Registro sanitario:	INVIMA 2022M-0003960-R2
Fecha de vencimiento del Registro sanitario:	2027/04/25
Vida útil:	(4) años a partir de la fecha de fabricación.
Almacenamiento:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original. Una vez diluido en Cloruro de sodio 0,9%, Dextrosa al 5%, Dextrosa al 5% + Cloruro de sodio al 0,9% el producto es estable en condiciones de temperatura de 30°C±2°C y 5ºC±3ºC por 24 horas.
Transporte refrigerado:	No

PRESENTACIONES COMERCIALES:		
Descripción	**Código CUM**	**Código de Barras**
Caja de cartón etiquetada x 100 ampollas de vidrio borosilicato ámbar Tipo 1, x 5 mL contenidas en un blíster pack de Papel/PVC y/o termoformado	19942779-5	

INFORMACION FABRICANTE E IMPORTADOR		
Modalidad:	Importar y vender	
Titular:	Laboratorio Biosano S.A.	
Fabricante del producto:	Laboratorio Biosano S.A.	
Importador:	• DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S. • PHARMA TRADING COLOMBIA ZF SAS.	
Condición de venta:	Con formula facultativa. Medicamento Esencial: Si ■ No ☐ Medicamento Control especial: Si ☐ No ■	

CLASIFICACION ATC DEL PRODUCTO					
ATC	**SUSTANCIA QUÍMICA**	**SISTEMA ORGÁNICO**	**GRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO QUÍMICO**
C01CA07	DOBUTAMINA	SISTEMA CARDIOVASCULAR	TERAPIA CARDIACA	ESTIMULANTES CARDIACOS	AGENTES ADRENERGICOS Y DOPAMINERGICOS

RESUMEN FARMACOLOGICO

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

IV – Intravenosa

INDICACIONES

Pacientes que requieren apoyo inotrópico en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca debida a cardiopatías, infarto del miocardio o bien por procedimientos quirúrgicos cardiacos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad el medicamento asociado a síntomas como erupción cutánea, fiebre, eosinofilia y broncoespasmo. Tener precaución con los pacientes hipertensos o que presenten fibrilación auricular. Los pacientes con hipertensión preexistente pueden desarrollar una respuesta presora exagerada, glaucoma, anestesia con hidrocarburos, pacientes con daño cerebral e insuficiencia coronaria. Adminístrese con precaución en embarazo, ancianos, diabetes, hipertiroidismo y en pacientes psiconeuróticos.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

La solución de Dobutamina puede causar un aumento significativo en la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea, especialmente la presión sistólica. Aproximadamente el 10% de los pacientes en estudios clínicos tienen aumento de 30 pulsaciones/min. o más, y alrededor del 7,5% tiene un aumento mayor en la presión sanguínea sistólica. Generalmente la reducción de la dosis inmediatamente invierte estos efectos debido a que la Dobutamina facilita la conducción auriculoventricular, los pacientes con fibrilación auricular tienen el riesgo de desarrollar una respuesta ventricular rápida.
Los pacientes con hipertensión preexistente tienen el riesgo de tener un aumento exagerado de la respuesta presora.
La solución de Dobutamina puede precipitar o exacerbar la actividad ectópica ventricular, pero raramente ha causado taquicardia ventricular.
Durante la administración de la solución de Dobutamina clorhidrato u otro agente adrenérgico se debe monitorear continuamente el ECG y presión sanguínea. Además, se debe controlar la presión pulmonar y el flujo cardíaco para asegurar la buena respuesta clínica de la solución de Dobutamina. La hipovolemia debe ser corregida con expansores de volumen adecuados antes del tratamiento con la solución de Dobutamina.

Estudios realizados en animales indican que la solución de Dobutamina puede ser inefectiva en pacientes que están recibiendo drogas beta bloqueadoras. En tal caso la resistencia periférica vascular puede aumentar.
No se ha observado ninguna mejoría en pacientes con obstrucción mecánica significativa, tales como estenosis aórtica.
Dobutamina como otros B-agonistas puede producir una reducción moderada del potásico sérico, raramente a niveles hipokalémicos, luego es necesario controlar en estos pacientes los niveles de potasio.
Experiencias clínicas con la solución de Dobutamina siguiendo a un infarto al miocardio han sido insuficientes para establecer la seguridad de la droga para este uso. Hay antecedentes que cualquier agente que aumente la fuerza contráctil y la frecuencia puede aumentar el tamaño de un infarto intensificando la isquemia, pero no se sabe si Dobutamina se comporta del mismo modo.

PRESENTACIÓN MEDICAMENTO

- **CAJA DE 100 AMPOLLAS**



"Material de consulta exclusiva para profesionales de la salud."

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN MODIFICACIÓN	FECHA
00	Primera versión dentro del SGC.	2017/09/14
01	Modificación de presentación comercial a caja x 100 unidades.	2021/07/28
02	Actualización del documento por Renovación de producto.	2022/08/03
03	Actualización imagen corporativa y adición de Importador.	2023/03/28

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	DOMPERIDONA
Nombre Comercial:	DOMPERIDONA SUSPENSION 1 MG/ML
Concentraciòn:	1 MG/ML
Titular (es) del Registro Sanitario:	GENFAR S.A.
Fabricante:	SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO	
Nombre Quimico Especifico:	5-Chloro-1-{1-[3-(2-oxobenzimidazolin-1-yl)propyl]-4-
Formula Molecular:	C22H24ClN5O2
Peso Molecular:	425.9
No de CAS:	57808-66-9
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Indicaciones:	AUMENTO DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL Y DEL TONO DEL ESFÍNTER CARDIAL
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD A LA DOMPERIDONA O A ALGUNOS DE LOS COMPONENTES DE LA FORMULA; TUMORES PITUITARIOS QUE INDUZCAN LIBERACIÓN DE PROLACTINA; CUANDO LA ESTIMULACIÓN DE LA MOTILIDAD GÁSTRICA PUEDE SER PELIGROSA, POR EJEMPLO: CUANDO SE PRESENTA HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL, OBSTRUCCIÓN MECÁNICA O PERFORACIÓN. NO ADMINISTRAR CONCOMITANTEMENTE CON COLINÉRGICOS. NO ADMINISTRARSE PARA ALIVIAR EL SÍNTOMA DE DISTENSIÓN ABDOMINAL Y EPIGASTRÁLGIA DADO QUE NO TIENE EFECTOS SOBRE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO A NIVEL GÁSTRICO. NO DEBE ADMINISTRARSE A PACIENTES QUE PRESENTAN DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA MODERADA O GRAVE. NO DEBE ADMINISTRARSE A PACIENTES QUE PRESENTEN ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN O EL RITMO CARDÍACO, O CONDICIONES SUBYACENTES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE ESTAS PATOLOGÍAS. NO DEBE ADMINISTRARSE CONCOMITANTEMENTE CON OTROS MEDICAMENTOS QUE PRESENTEN EFECTOS SIMILARES A NIVEL CARDIOVASCULAR (PROLONGUEN EL INTERVALO QT DEL ELECTROCARDIOGRAMA COMO FLUCONAZOL, CLARITROMICINA O AMIODARONA) O QUE REDUZCAN SU METABOLISMO (INHIBIDORES POTENTES DEL CITOCROMO CYP3A4 COMO KETOCONAZOL, ERITROMICINA, ENTRE OTROS). POR LO GENERAL EL MEDICAMENTO NO DEBE SER UTILIZADO POR MÁS DE UNA SEMANA. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: LACTANCIA. PODRÍA SER USADO DURANTE EL EMBARAZO CUANDO SE JUSTIFICA POR LOS BENEFICIOS TERAPÉUTICOS POR ANTICIPADO. EL RIESGO DE ARRITMIAS VENTRICULARES GRAVES O MUERTE SÚBITA CARDÍACA PUEDE SER MAYOR EN PACIENTES QUE TOMAN DOSIS DIARIAS SUPERIORES A 30 MG, Y EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS DE EDAD.
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2023M-0012720-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA	Genfar
Vigencia del Registro Sanitario:	19/07/2023
Còdigo ATC:	A03FA03
Presentaciòn Comercial:	CAJA PLEGADIZA CON UN FRASCO DE VIDRIO ÁMBAR TIPO III POR 60 mL CON TAPA DE PP BLANCA
Còdigo CUM:	020037590-01
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7702605107131
Elaborado por: Fecha:	Soray Yarpaz 3/08/2023

RYAN	FICHA TÉCNICA Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DOPAMINA CLORHIDRATO 200 mg/5mL SOLUCIÓN INYECTABLE	CÓDIGO	DTE-001-FT-016
		EDICIÓN	1
	PROCESO: DIRECCIÓN TÉCNICA	PÁGINA	1 DE 6

ELABORÓ:	REVISÓ:	APROBÓ:	FECHA DE EMISIÓN
X. Herrera ANALISTA ASUNTOS REGULATORIOS	DIRECTOR TÉCNICO	L. Vera DIRECTOR DE GARANTÍA CALIDAD	17-11-2022
FECHA 15-11-2022	FECHA 16-11-2022	FECHA 17-11-2022	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN
			11-2025

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO DOPAMINA CLORHIDRATO 200 mg	2. CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO(S) ACTIVO(S): DOPAMINA CLORHIDRATO: 200 mg / 5mL
3. FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN INYECTABLE ESTÉRIL	4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA
5. PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja x 5, 25 y 100 ampolletas x 5 mL	6. FAMÍLIA QUÍMICA / CATEGORIA TERAPÊUTICA: CATECOLAMINA / ESTIMULANTE CARDIACO, VASOPRESOR

7. DATOS CLÍNICOS

7.1 DOSIS, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO:

Forma de administración

Dopamina 200 mg/5mL, debe diluirse antes de su administración

Si se ha diluido una ampolla de 200 mg en 250 mL, la concentración de dopamina será de 800 microgramos/mL, y si se ha realizado en 500 mL, la concentración de dopamina será de 400 microgramos/mL.

Una vez efectuada la dilución, la dopamina se administrará por vía intravenosa mediante perfusión, preferiblemente en una vena de gran calibre, a través de un catéter o aguja apropiados.

Posología

Adultos:

La perfusión **i.v.** de dopamina se inicia habitualmente a una dosis entre 2 y 5 microgramos/kg/min, aumentándola en 1-4 microgramos/kg/min cada 10-30 minutos hasta obtener los efectos terapéuticos deseados. La dosis de mantenimiento oscila entre 5 y 20 microgramos/kg/min dependiendo de la gravedad del cuadro. Cuando mejoran los valores de presión arterial, la diuresis y el estado circulatorio general, continuar la infusión con la dosis que ha mostrado ser eficaz.

La dosis máxima recomendada es de 20 microgramos/kg/min, aunque en situaciones graves se han administrado dosis de hasta 50 microgramos/kg/min o incluso superiores, debiéndose, en este caso, comprobar frecuentemente la excreción urinaria. Los efectos de la dopamina dependen de la dosis administrada.

Ancianos:

No se precisa un ajuste de la dosis en la población geriátrica. No obstante, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y monitorizar estrechamente la presión arterial, el flujo urinario y la perfusión periférica en estos pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dopamina 200 mg/5mL en niños, por lo que no está recomendado su uso en esta población.

Aplicar en solución de Dextrosa al 5%

8. INDICACIONES

Control de los equilibrios hemodinámicos asociados a cuadros de shock y otros estados de insuficiencia cardiaca.

9. CONTRAINDICACIONES ESPECIFICAS DEL PRODUCTO

Hipersensibilidad al medicamento, glaucoma, anestesia con hidrocarburos halogenados, pacientes con daño cerebral e insuficiencia coronaria. administrese con precaución en embarazo, ancianos, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, hipertiroidismo y en pacientes psiconeuróticos. contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

10. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene metabisulfito de sodio.

Previo a la iniciación de la terapéutica con dopamina se debe corregir en su totalidad la hipovolemia, si es posible con sangre completa o con un expansor de volumen plasmático. Debe administrarse en una vena central para evitar la extravasación, que puede originar necrosis y escarificación de los tejidos circundantes. El cese repentino de la terapéutica puede dar lugar a hipotensión severa y la dosificación debe reducirse en forma gradual.

La dopamina siempre debe diluirse antes de su administración.

Se debe controlar cuidadosamente la velocidad de administración, para evitar la administración accidental de un bolus.

Las situaciones de hipoxia, hipercapnia o acidosis pueden reducir la eficacia del medicamento y/o aumentar la incidencia de reacciones adversas, por lo que dichas situaciones deben ser identificadas y corregidas antes o simultáneamente a la administración de dopamina.

Igual que con cualquier agente adrenérgico, durante la infusión de dopamina es necesaria una monitorización continua de determinados parámetros fisiológicos del paciente (volemia, aumento de la contractilidad miocárdica, ECG, frecuencia cardiaca, diuresis, gasto cardíaco, presión sanguínea y distribución de la perfusión periférica).

En caso de observarse taquiarritmia o incremento del número de latidos ectópicos, la dosis de dopamina deberá ser reducida, si es posible.

Si se observa hipotensión a velocidades de perfusión bajas, dicha velocidad deberá incrementarse lo antes posible hasta conseguir una presión arterial adecuada. En caso de que la hipotensión persista, la perfusión de dopamina deberá discontinuarse, administrándose un vasoconstrictor más potente como la norepinefrina.

Cuando se discontinúe la perfusión, se realizará disminuyendo gradualmente la dosificación de dopamina mientras que se aumenta el volumen sanguíneo con fluidos intravenosos. Una suspensión repentina podría provocar una importante hipotensión.

Si se observa una elevación desproporcionada en la presión diastólica en enfermos sometidos a tratamiento con dopamina, la velocidad de perfusión deberá disminuirse y observar al paciente por si se da alguna evidencia de actividad vasoconstrictora predominante, a menos que se desee este efecto. En algunos casos puede ser necesaria la administración de un bloqueante alfa-adrenérgico de corta acción, como la fentolamina.

El uso de dopamina debe ser valorado en función de la situación clínica del paciente, administrándose con especial cuidado en aquellos pacientes en estado de shock debido a infarto de miocardio, cirugía cardíaca mayor e insuficiencia cardíaca aguda, así como en pacientes con arritmias, cardiopatía isquémica o hipertensión.

Es necesario tener precaución en pacientes con hipertiroidismo, dado que pueden presentar un aumento del riesgo de efectos cardíacos. El aumento de las concentraciones de hormona tiroidea también puede aumentar la sensibilidad del receptor adrenérgico.

Puesto que este medicamento debe diluirse en una solución para perfusión antes de su administración, se puede producir una sobrecarga de líquidos y/o solutos, provocando una dilución de las concentraciones séricas de electrolitos, hiperhidratación, situaciones de congestión o edema pulmonar. Se requieren exámenes clínicos y de laboratorio periódicos para monitorizar las alteraciones del equilibrio hídrico, las concentraciones de electrolitos y el equilibrio ácido-base, durante el tratamiento parenteral prolongado o siempre que el estado del paciente exija esta valoración.

La administración excesiva de soluciones exentas de potasio puede provocar hipopotasemia.

Enfermedad vascular oclusiva: los pacientes con un historial de enfermedad vascular oclusiva (por ejemplo, aterosclerosis, embolia arterial, enfermedad de Raynaud, lesión a frigore, endarteritis diabética y enfermedad de Buerger) se deben vigilar estrechamente en lo que respecta a cualquier cambio observado en el color o temperatura de la piel o dolor en las extremidades. Si se producen los mismos y se considera que se debe a dificultades circulatorias en las extremidades, los beneficios de una perfusión continua de dopamina se deben ponderar frente al riesgo de una posible necrosis. Este estado puede ser revertido disminuyendo o interrumpiendo la administración del producto. Debe tenerse en cuenta que los pacientes ancianos o diabéticos tienen una elevada incidencia de aterosclerosis.

Extravasación: la dopamina debe perfundirse, mientras sea posible, en una vena de gran calibre para evitar la posibilidad de infiltración en el tejido perivascular, adyacente al lugar de la infusión, ya que la extravasación puede originar necrosis y escara del tejido circundante. Las venas de la fosa antecubital son preferibles a las venas del dorso de la mano o del tobillo. Los lugares de infusión menos adecuados sólo se deben utilizar si el estado del paciente exige una atención inmediata o si no se pueden utilizar las venas de gran calibre y, tan pronto como sea posible, se debe inyectar en lugares más apropiados. Debe vigilarse continuamente la libre circulación en la zona de la infusión.

En caso de que la extravasación llegara a producirse, debe administrarse con rapidez, mediante infiltración de la zona afectada, un bloqueante β-adrenérgico como la fentolamina (por ejemplo, 5-10 mg en 10-15 ml de solución salina).

Se deberá tener especial precaución si los pacientes que van a ser tratados con dopamina han sido tratados en las semanas previas con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO). En estos casos, los pacientes deberán recibir dosis reducidas de dopamina. La dosis inicial debería ser de 1/10 de la dosis normal.

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres gestantes y se desconoce si la dopamina atraviesa la placenta. Dopamina 200 mg no debería utilizarse durante el embarazo excepto si, a juicio del médico, los supuestos beneficios justifican el riesgo potencial para el feto

Cuando se administra dopamina a la mujer gestante para el soporte vital avanzado (SVA) durante la resucitación cardiopulmonar, debe tenerse en cuenta que el medicamento puede disminuir el flujo sanguíneo hacia el útero. En caso de utilizarse la dopamina durante el parto junto con fármacos oxitócicos, puede potenciarse el efecto vasopresor provocando una hipertensión severa.

Lactancia:

Se desconoce si la dopamina se excreta por la leche materna, por lo que debe tomarse precaución cuando la dopamina se administre durante la lactancia.

11. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas incluyen extrasístoles, náuseas, vómitos, taquicardia, angina de pecho, palpitaciones, disnea, cefalea, hipotensión y vasoconstricción, requieren atención médica

De incidencia más frecuente: dolor en el pecho, disnea, taquicardia o palpitaciones, hipotensión, arritmias con dosis elevadas.

De incidencia menos frecuente: hipertensión y bradicardia.

Con el uso prolongado de dosis elevadas: entumecimiento u hormigueo en los dedos de pies y manos, frío y dolor en las manos o pies (vasoconstricción periférica).

Signos de sobredosis: hipertensión grave.

Dada la corta duración de la acción del fármaco, la mayoría de las reacciones adversas remiten tras suspender el tratamiento o reducir la velocidad de administración. Asimismo, puesto que este medicamento contiene metabisulfito de sodio, pueden producirse reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GENERO

- Los bloqueantes alfaadrenérgicos pueden antagonizar la vasoconstricción periférica producida por las dosis altas de dopamina.
- Los anestésicos orgánicos por inhalación aumentan el riesgo de arritmias ventriculares severas.
- Los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos cardiovasculares de la dopamina.
- El uso simultáneo con glucósidos digitálicos o levodopa puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.
- El uso con ergotamina no se recomienda, porque puede dar lugar a la potenciación de la vasoconstricción.
- El mazindol puede potenciar el efecto presor de la dopamina.
- Los IMAO pueden prolongar e intensificar la estimulación cardíaca y los efectos vasopresores de la dopamina.
- La dopamina puede disminuir los efectos antianginosos de los nitratos.
- Los alcaloides de la rauwolfia pueden disminuir sus efectos hipotensores y prolongar la acción cuando son administrados con dopamina.

La dopamina es inactivada en solución alcalina, siendo incompatible con sustancias alcalinas como bicarbonato sódico, furosemida y tiopental sódico. La dopamina es también incompatible con los agentes oxidantes y las sales de hierro. Asimismo, se han descrito signos de incompatibilidad de la dopamina con insulina, ampicilina, anfotericina B, sulfato de gentamicina, cefalotina sódica, oxacilina sódica, aciclovir sódico, alteplasa, penicilina G potásica, aldesleucina, hidrocloruro de cefepima, trihidrato de indometacina sódica y con algunas mezclas de nutrición parenteral.

13. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUIMICA	SISTEMA ORGANICO	GRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO QUIMICO
C01CA04	DOPAMINA	SISTEMA CARDIOVASCULAR	TERAPIA CARDIACA	ESTIMULANTES CARDIACOS	AGENTES ADRENERGICOS Y DOPAMINERGICOS

14. DATOS FARMACEUTICOS

14.1. MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

La Manufactura del producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación asépticas, procedimientos operativos e instructivos de fabricación, envase y empaque. El producto es estable físico-química y microbiológicamente durante su periodo de vida útil.

14.2. CONDICIONES DE MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE:

Al producto debe manipularse como material frágil y delicado, debe ser embalado en cajas de cartón resistentes, no debe colocarse sobrepeso a las cajas.

14.3. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO (TEMPERATURA, HUMEDAD RELATIVA)

El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y el calor, humedad relativa inferior a 80%

14.4. TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO:

Debe ser manejado como desecho peligroso, entregado a un tercero autorizado por La Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición.

15. IDENTIFICACION DE RIESGOS

15.1. RIESGOS PARA LA SALUD:

INHALACION: El medicamento es una solución acuosa, por lo tanto, no debe existir riesgo, sin embargo si alguna persona muestra sensibilidad debe ser trasladada a un sitio ventilado
OJOS: Puede causar irritación y penetrar el ojo
PIEL: Puede causar irritación.
INGESTION: Puede causar irritación.

15.2. PRIMEROS AUXILIOS

Retirar del sitio de exposición: quitar la ropa contaminada: personas que desarrollan seria hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) deben recibir inmediata atención medica
INHALACION: Salir al aire libre. Llamar a un médico si los síntomas se desarrollan o persisten.
OJOS: Enjuagar con agua durante 15 minutos. Busque atención médica si se desarrolla y persiste la irritación.
PIEL: Enjuagar la piel con agua / ducharse. Busque atención médica si se desarrolla y persiste la irritación
INGESTION: Enjuagar la boca con agua. Busque atención médica.

15.3. TRATAMIENTO POR SOBREDOSIS:

En caso de sobredosificación puede producirse una elevación excesiva de la presión sanguínea y vasoconstricción debido a la acción α-adrenérgica de la dopamina, especialmente en pacientes con un historial de enfermedad vascular oclusiva. La sobredosis de dopamina se puede revertir rápidamente reduciendo la velocidad o interrumpiendo la infusión. Puesto que la duración de la acción de la dopamina es bastante corta, no es necesario, por lo general, ningún otro tipo de medida. Si las medidas anteriormente citadas no consiguen estabilizar el estado del paciente, se deberá considerar la administración de fentolamina.

15.4. MEDIDAS DE LUCHA CONTRA INCENDIO

MEDIOS DE EXTINCIÓN: Utilizar extintor multi-propósito
RIESGOS DE EXPLOSIÓN Y FUEGO: Este material es considerado no combustible.
PROCEDIMIENTO CONTRAINCENDIO: Como todos los incendios evacuar al personal a un área segura. Ante la amenaza de fuego use equipo de respiración personal y ropa protectora.

15.5. ALMACENAMIENTO, DERRAMES Y MEDIDAS DE DISPOSICIÓN

ALMACENAMIENTO: El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, protegido de la luz y el calor, humedad relativa inferior a 80%
RESPUESTA ANTE DERRAME: Utilizar protección respiratoria aprobada, guantes de caucho y ropa protectora. Recoger el material utilizando paños o toallas adsorbentes. Sitúe el material recolectado en un recipiente apropiadamente,

identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacíos

15.6. CONTROLES DE EXPOSICIÓN/PROTECCIÓN PERSONAL

PROTECCIÓN RESPIRATORIA: Utilizar mascara anti-vapores
VENTILACIÓN: Adecuada
GUANTES: Caucho
PROTECCIÓN PARA LOS OJOS: Gafas de seguridad
ROPA PROTECTORA: Adecuada para proteger la piel.

15.7. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Síntomas relacionados con las características físicas, químicas y toxicológicas:
Simpaticomiméticos: náuseas. Pérdida de apetito. Vómitos El gusto cambia. Transpiración. Fiebre Sequedad o irritación de la boca y la garganta. Salivación. Orina disminuida o difícil. Visión borrosa o disminuida. Pupilas dilatadas. Irritación de ojo. Dolor de ojo. Lagrimeo Frecuencia cardíaca rápida, irregular o fuerte. Dolor de pecho. Tos. Respiración dificultosa. Apriete en el pecho. Sibilancias Calambres musculares. Dolor de cabeza. Mareo. Mareo. Temblor. Agitación. Nerviosismo. Excitación. Problemas para dormir. Convulsiones

15.8 Antídoto y tratamiento de emergencia

Retirar de la exposición. Quítese la ropa contaminada. Las personas que desarrollen reacciones graves de hipersensibilidad (anafilácticas) deben recibir atención médica inmediata. Si la persona no respira, aplique respiración artificial. Si la respiración es difícil, dar oxígeno . Obtenga atención médica.
En caso de sobredosis, se deben utilizar medidas de apoyo y sintomáticas. Si la presión arterial no baja , se puede administrar un agente de bloqueo alfa adrenérgico de acción corta, como la fentolamina .

15.9 INFORMACIÓN ECOLÓGICA

ECOTOXICIDAD: evitar que el producto entre en contacto con el agua potable, aguas residuales y suelo (Contiene una sustancia que causa riesgos de efectos peligrosos para el medio ambiente)

Algas	IC50 < 1 mg/L, 72 horas
Daphnia magna	EC50 24,5 mg/l, 48 horas

16. FABRICANTE: LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA SAS	**17. VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO:** 4 AÑOS A PARTIR DE SU FECHA DE FABRICACIÓN
18. FECHA DE VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO: RENOVACIÓN AUTOMÁTICA DESDE 25-11-2019	**19. No. REGISTRO SANITARIO:** INVIMA 2014M-0003334-R1

CONTROL DE CAMBIOS

Versión Anterior	Fecha de Publicación de versión anterior	Cambios
N.A.	N.A.	Creación, remplaza el documento PRI-052-FT-022

RYAN

Copia Informativa
Laboratorios Ryan de Colombia S.A.S.

Pulmozyme®

Dornasa alfa

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Sistema respiratorio (mucolíticos)

Código ATC: R05CB13

1.2 Forma farmacéutica

Solución para inhalación.

1.3 Vía de administración

Por inhalación.

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Pulmozyme se comercializa en ampollas de un solo uso. Cada ampolla contiene 2,5 ml de una solución acuosa estéril, límpida, incolora a ligeramente amarillenta, con 1,0 mg/ml de dornasa alfa, 0,15 mg/ml de cloruro de calcio dihidrato y 8,77 mg/ml de cloruro de sodio, sin conservantes. El pH nominal de la solución es de 6,3.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los pacientes con fibrosis quística cuya capacidad vital forzada (FVC) sea superior al 40% de la capacidad normal, para mejorar la función pulmonar.

2.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 2,5 mg de dornasa alfa, administrada por inhalación una vez al día. Se inhalará el contenido de una ampolla (2,5 ml de solución) sin diluir, utilizando para ello un sistema recomendado de nebulizador/compresor de aire (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Algunos pacientes mayores de 21 años podrían beneficiarse de una pauta de administración dos veces al día.

En la mayoría de los pacientes se han obtenido los mejores resultados con el uso diario y regular de Pulmozyme. En estudios en los que se administró Pulmozyme en régimen intermitente, la mejoría de la función pulmonar desapareció al suspender el tratamiento. Por consiguiente, se recomendará a los pacientes que tomen la medicación todos los días, sin saltarse ninguna administración.

Los pacientes deben mantener el tratamiento médico que estén siguiendo regularmente, incluido el régimen habitual de fisioterapia respiratoria.

La administración puede mantenerse sin riesgos en pacientes que sufran una agudización de una infección respiratoria.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Ninguna.

2.3 Contraindicaciones

Pulmozyme no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a sus excipientes.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Ninguna.

2.4.2 Drogadicción y dependencia

Sin efectos conocidos.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito casos de afectación de la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Pulmozyme puede usarse de manera eficaz y segura junto con los tratamientos habituales de la fibrosis quística, como antibióticos, broncodilatadores, enzimas pancreáticas, vitaminas, corticoesteroides por vía sistémica o inhalatoria y analgésicos.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

No se ha establecido la seguridad de la dornasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han revelado ningún efecto nocivo, directo o indirecto, en la gestación o el desarrollo embriofetal (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad). No obstante, se procederá con precaución cuando se recete dornasa alfa a mujeres embarazadas.

2.5.2 Lactancia

Cuando se administra la dornasa alfa al ser humano según las recomendaciones posológicas, la absorción sistémica es mínima; por tanto, no cabe esperar dornasa alfa en concentraciones mensurables en la leche materna. No obstante, se procederá con cautela cuando se administre la dornasa alfa a mujeres lactantes (v. 3.2.1 Absorción y 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

2.5.3 Uso en pediatría

La experiencia con el uso de Pulmozyme en pacientes menores de 5 años es limitada (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

2.5.4 Otros usos

Aún no se ha demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes con una capacidad vital forzada menor del 40% de la normal.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

En raras ocasiones se producen reacciones adversas atribuibles a Pulmozyme (<1/1.000). En la mayoría de los casos son leves y transitorias, y no requieren ningún ajuste de la dosis de Pulmozyme.

Trastornos oculares:
Conjuntivitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Disfonía, disnea, faringitis, laringitis, rinitis (ninguna de ellas de carácter infeccioso).

Exploraciones complementarias:
Disminución de los valores en las pruebas funcionales pulmonares.

Trastornos gastrointestinales:
Dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Erupción, urticaria.

Trastornos generales:
Dolor torácico (pleurítico, no cardíaco), pirexia.

En general, los pacientes que sufran reacciones adversas comunes a la fibrosis quística, pueden continuar sin riesgos el tratamiento con Pulmozyme, como demuestra el alto porcentaje de pacientes que han completado el tratamiento en ensayos clínicos.

Han sido pocos los pacientes participantes en ensayos clínicos que han sufrido reacciones adversas determinantes de la suspensión permanente de la dornasa alfa. La tasa de suspensión observada ha sido similar con placebo (2%) y con dornasa alfa (3%).

Como ocurre con cualquier aerosol, después de iniciar el tratamiento con dornasa alfa puede disminuir la función pulmonar y aumentar la expectoración.

Menos del 5% de los pacientes tratados con dornasa alfa han desarrollado anticuerpos contra la dornasa alfa, y en ningún caso han sido IgE. Las pruebas funcionales respiratorias continuaron mejorando también después del desarrollo de anticuerpos frente a la dornasa alfa.

Se comparó la seguridad de la inhalación diaria de Pulmozyme durante 2 semanas en 65 pacientes de 3 meses a <5 años y en 33 pacientes de 5 a 10 años (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). El número de pacientes en los que se registró la tos como reacción adversa fue mayor en el grupo de menor edad que en el de mayor edad (29/65, 45% frente a 10/33, 30%), al igual que el número de casos de tos moderada o grave registrados (24/65, 37% frente a 6/33, 18%). Otras reacciones adversas

tendieron a ser de intensidad leve o moderada. El número de pacientes en los que se registró rinitis también fue mayor en el grupo de menor edad (23/65, 35% frente a 9/33, 27%), al igual que el número de casos de erupciones registrados (4/65, 6% frente a 0/33). La naturaleza de las reacciones adversas fue similar a la observada en ensayos de Pulmozyme más amplios.

2.7 Experiencia tras la comercialización

Los informes espontáneos tras la comercialización y los datos de seguridad de estudios observacionales obtenidos prospectivamente confirman el perfil de seguridad descrito en los ensayos clínicos.

2.8 Sobredosis

No se ha establecido el efecto de una sobredosis de Pulmozyme. Pacientes con fibrosis quística han inhalado hasta 20 mg de Pulmozyme dos veces al día (16 veces la dosis diaria recomendada) durante un periodo de hasta 6 días, y 10 mg dos veces al día (8 veces la dosis recomendada) intermitentemente (2 semanas de administración y 2 semanas sin administrar el fármaco) durante 168 días. Seis pacientes adultos sin fibrosis quística recibieron una dosis intravenosa única de 125 µg/kg de dornasa alfa y, 7 días después, 125 µg/kg por vía subcutánea durante 2 periodos consecutivos de 5 días, sin que se detectaran anticuerpos neutralizantes contra la desoxirribonucleasa (DNasa) ni cambios en los anticuerpos séricos contra el ADN bicatenario. Todas estas dosis se toleraron bien.

No se ha observado toxicidad general de Pulmozyme ni es previsible que la tenga, dada la escasa absorción y la breve semivida sérica de la dornasa alfa. Por tanto, es improbable que sea necesario aplicar tratamiento sistémico en caso de sobredosis (v. apartado 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

La DNasa humana recombinante es una versión obtenida mediante ingeniería genética de la enzima humana natural que degrada el ADN extracelular.

La retención de secreciones purulentas viscosas en las vías respiratorias contribuye a reducir la función pulmonar y a exacerbar las infecciones. Las secreciones purulentas contienen concentraciones muy elevadas de ADN extracelular, un polianión viscoso liberado por la degeneración de los leucocitos que se acumulan en respuesta a la infección. *In vitro*, la dornasa alfa hidroliza el ADN del esputo y reduce mucho la viscoelasticidad del esputo que se forma en la fibrosis quística.

3.1.2 Estudios clínicos / Eficacia

Pulmozyme se ha evaluado en pacientes con fibrosis quística de diversas edades y con una afectación pulmonar de diferente gravedad. La mayoría de los estudios eran controlados con placebo y con doble enmascaramiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento concomitante según el criterio del médico.

Pacientes mayores de 5 años con una FVC >40% de la normal

La administración de 2,5 mg de Pulmozyme una o dos veces al día mediante un nebulizador Hudson T Up-Draft II con un compresor Pulmo-Aide redujo la incidencia de la primera agudización respiratoria (infección que requería el uso de antibióticos por vía parenteral) y mejoró la media del FEV_1 en comparación con placebo, independientemente de la edad o de la FVC inicial.

Pulmozyme redujo el riesgo relativo de agudización respiratoria en un 27% y 29% con la administración una vez al día y dos veces al día, respectivamente (v. tabla 1). El subanálisis de los datos indica que los efectos de Pulmozyme en las agudizaciones respiratorias en pacientes de mayor edad (>21 años) pueden ser menores que en pacientes más jóvenes, y que los pacientes de mayor edad pueden requerir la administración de Pulmozyme dos veces al día. Los pacientes con una FVC inicial >85% también pueden beneficiarse de la administración dos veces al día (v. tabla 1). La reducción del riesgo de agudizaciones respiratorias que se ha observado en pacientes tratados con Pulmozyme persistió durante el periodo de estudio de 6 meses y no se correlacionó con la mejora del FEV_1 durante las 2 semanas iniciales de tratamiento.

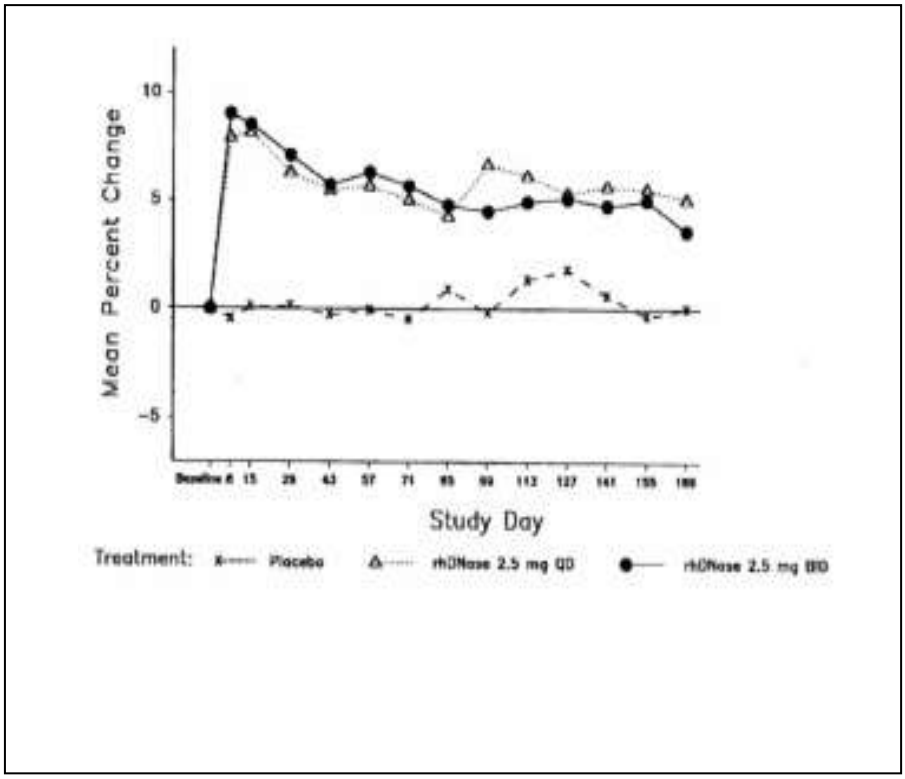
Tabla 1 Incidencia de aparición de la primera infección respiratoria que requirió la administración de antibióticos por vía parenteral en un ensayo controlado

	Placebo n = 325	**2,5 mg 1 v/d n = 322**	**2,5 mg 2 v/d n = 321**
Porcentaje de pacientes infectados	43%	34%	33%
Riesgo relativo (en comparación con placebo)		0,73	0,71
Valor de *p* (en comparación con placebo)		0,015	0,007
Subgrupo según la edad y la FVC inicial	Placebo (n)	2,5 mg 1 v/d (n)	2,5 mg 2 v/d (n)
Edad			
5-20 años	42% (201)	25% (199)	28% (184)
≥21 años	44% (124)	48% (123)	39% (137)
FVC inicial			
40-85% de la normal	54% (194)	41% (201)	44% (203)
>85% de la normal	27% (131)	21% (121)	14% (118)

En el plazo de 8 días desde el inicio del tratamiento con Pulmozyme, la media del FEV1 aumentó sobre el valor basal un 7,9% y 9,0% en los sujetos tratados una vez al día y dos veces al día, respectivamente. La media general del FEV1 observado durante el tratamiento de 6 meses aumentó un 5,8% y 5,6% desde el inicio del estudio con la administración una vez al día y dos veces al día, respectivamente. Los sujetos que

recibieron placebo no mostraron cambios significativos en las medias de los resultados de las pruebas de la función pulmonar (v. figura 1).

Figura 1 Media del cambio porcentual con respecto al FEV1 inicial en pacientes >5 años de edad y con una FVC >40% de la normal



Cambio porcentual medio
Día de estudio
Tratamiento
Placebo
Dornasa alfa, 2,5 mg 1 v/d
Dornasa alfa, 2,5 mg 2 v/d

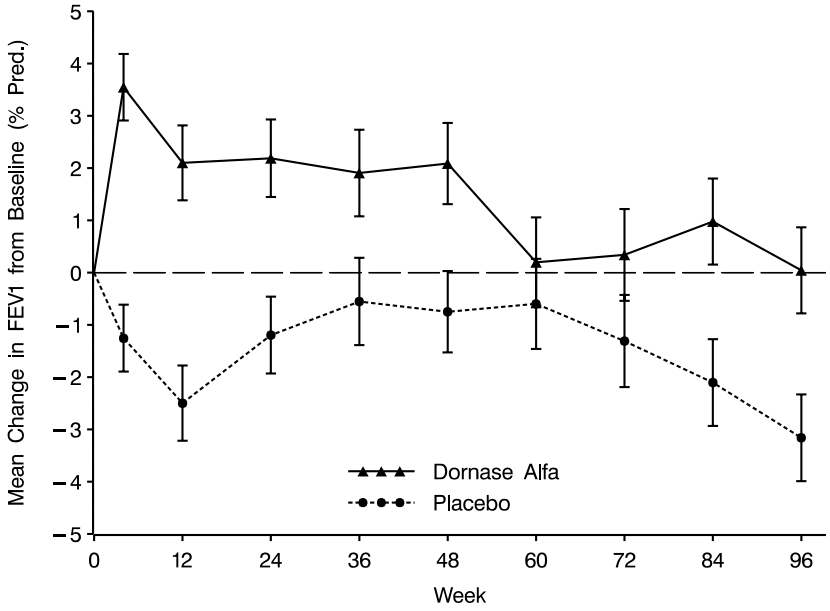
Pulmozyme también mejoró la calidad de vida, evaluada mediante el cambio en la puntuación de los síntomas relacionados con la fibrosis quística, los días de ingreso hospitalario, la puntuación de la evaluación de la disnea (una vez al día), el cambio en la puntuación de la evaluación del bienestar (una vez al día) y los días de absentismo escolar por enfermedad (una vez al día).

Pacientes de 6-10 años con una FVC >85% de la normal

Tras 2 años de tratamiento con 2,5 mg de Pulmozyme una vez al día administrado con el nebulizador Durable SideStream provisto de un compresor PortaNeb, el beneficio terapéutico en el FEV_1 en los pacientes tratados con Pulmozyme en comparación con

placebo era del 3,2 ± 1,2% del valor normal (p = 0,006). Se observó un aumento del FEV_1 tras ≤48 semanas de tratamiento; a los 2 años, los pacientes tratados con Pulmozyme mantenían el FEV_1 en su valor inicial, mientras que los pacientes del grupo de referencia mostraron una reducción media con respecto al valor basal (v. figura 2).

Figura 2 Media del cambio absoluto del FEV_1 con respecto al valor basal en pacientes de 6-10 años con una FVC >85% de la normal



Media del cambio del FEV_1 con respecto al valor basal (% del valor normal)
Dornasa alfa
Placebo
Semana

En esta población, se registró mayor efecto beneficioso en el FEF_{25-75} (7,9 ± 2,3, p = 0,008) en los pacientes tratados con Pulmozyme que en los que recibieron placebo, mientras que la diferencia en los valores de la FVC (0,7 ± 1,0, p = 0,51) no fue significativa.

El riesgo de agudizaciones respiratorias disminuyó en un 34% en los pacientes tratados con Pulmozyme (p = 0,048). En el subanálisis no se detectó ninguna correlación entre esta respuesta y el cambio en el FEV_1 a las 4 semanas.

Pacientes con una FVC <40% de la normal
Un ensayo clínico controlado con placebo, con doble enmascaramiento, mostró que el tratamiento durante 12 semanas con 2,5 mg de Pulmozyme una vez al día mejoraba significativamente el FEV_1 y la FVC en esta población de pacientes. El aumento relativo del FEV_1 y la FVC con respecto al valor basal fue del 9,4% y 12,4% en el grupo tratado con Pulmozyme y del 2,1% y 7,3% en el grupo del placebo, respectivamente (p <0,01). En un segundo estudio no se hallaron diferencias entre los tratamientos durante un ensayo controlado con placebo y con doble enmascaramiento de 14 días, pero sí una mejoría continua del FEV_1 y de la FVC durante un periodo de extensión abierto de 6 meses en el que todos los pacientes recibieron 2,5 mg de Pulmozyme dos veces al día.

No se detectaron cambios en el riesgo de agudización pulmonar en esta población; retrospectivamente se calculó que la potencia para detectar diferencias en este parámetro era apenas del 40% en el estudio con doble enmascaramiento de 12 semanas.

Pacientes menores de 5 años
Los datos farmacocinéticos indican que la administración de 2,5 mg de Pulmozyme mediante el nebulizador reutilizable Pari Baby con el compresor Proneb (=PariBoy) proporciona concentraciones de DNasa en los pulmones de pacientes <5 años de edad similares a las que se alcanzan con el nebulizador Pari LC Plus con el mismo compresor en los pulmones de niños de mayor edad con una respuesta demostrada al Pulmozyme (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).
En el apartado 2.6. Reacciones adversas se trata la cuestión de la seguridad en esta población.
No se han realizado estudios clínicos de la eficacia en pacientes menores de 5 años.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

Los estudios de inhalación realizados en ratas y primates no humanos muestran un bajo porcentaje de absorción sistémica de la dornasa alfa (<15% en las ratas y <2% en los monos). En concordancia con los resultados de estos estudios en animales, la absorción sistémica de la dornasa alfa administrada a pacientes en forma de aerosol por vía inhalatoria es baja.

Tras la administración por vía oral, la absorción de la dornasa alfa en el tubo digestivo es desdeñable.

La DNasa suele estar presente en el suero humano. Tras la inhalación de dosis ≤40 mg de dornasa alfa durante ≤6 días, las concentraciones séricas de dornasa alfa no se elevaron sustancialmente con respecto a los niveles endógenos normales. No se han observado aumentos >10 ng/ml en la concentración de DNasa sérica. Con la administración de 2,5 mg de dornasa alfa dos veces al día durante 24 semanas, la media de la concentración de DNasa sérica no varió con respecto a la media del valor inicial previo al tratamiento, de 3,5 ± 0,1 ng/ml, lo que sugiere un grado bajo de absorción o de acumulación sistémica.

3.2.2 Distribución

Estudios realizados en ratas y monos han demostrado que la dornasa alfa administrada por vía intravenosa se elimina rápidamente del suero. En estos estudios, el volumen de distribución inicial fue similar al volumen sérico.

Tras la inhalación de 2,5 mg de dornasa alfa, la media de la concentración en esputo de dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística es de aproximadamente 3 µg/ml al cabo de 15 minutos. Las concentraciones de dornasa alfa en el esputo disminuyen rápidamente después de la inhalación.

3.2.3 Metabolismo

Es previsible que la dornasa alfa sea metabolizada por las proteasas presentes en los líquidos corporales.

3.2.4 Eliminación

Estudios de administración intravenosa en el ser humano indican que la semivida de eliminación del suero es de 3-4 horas. Estudios en ratas y monos también han demostrado que la DNasa se elimina rápidamente del suero tras la administración intravenosa.

Estudios en ratas indican que, tras la administración en aerosol, la semivida de eliminación de la dornasa alfa de los pulmones es de 11 horas. En el ser humano, las concentraciones de la DNasa en el esputo disminuyeron en un plazo de 2 horas a menos de la mitad de las detectadas inmediatamente después de la administración, aunque los efectos en la reología del esputo persistieron más de 12 horas.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Pulmozyme se ha evaluado en un estudio abierto, de 2 semanas de duración, en pacientes con fibrosis quística de 3 meses a 9 años de edad. Se administraron diariamente por vía inhalatoria 2,5 mg de Pulmozyme a 98 pacientes de 3 meses a <10 años (65 de 3 meses a <5 años, 33 de 5 años a <10 años), y se obtuvo el líquido del lavado broncoalveolar en el plazo de 90 minutos después de administrar la primera dosis. Se utilizó el nebulizador reutilizable Pari Baby (provisto de una mascarilla en lugar de una boquilla) en pacientes que no eran capaces de inhalar o exhalar durante todo el periodo de tratamiento (54/65, 83% de los pacientes de menor edad, y 2/33, 6% de los pacientes de mayor edad). Las concentraciones de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar fueron detectables en todos los pacientes, pero con un intervalo de variabilidad muy amplio (de 0,007 a 1,8 µg/ml). Durante un periodo medio de 14 días de exposición, la concentración de DNasa sérica (media ± desviación estándar) aumentó 1,3 ± 1,3 ng/ml en el grupo de edad de 3 meses a <5 años y 0,8 ± 1,2 ng/ml en el grupo de 5 a <10 años. No se conoce la relación entre la concentración de DNasa en el líquido del lavado broncoalveolar y el suero y las reacciones adversas o los desenlaces clínicos.

No se dispone de datos farmacocinéticos en animales muy jóvenes o viejos.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

Grupos de 60 ratas macho y 60 hembras recibieron dornasa alfa en dosis de 51, 101 o 246 µg/kg/d en las vías respiratorias bajas durante un periodo ≤2 años. Dos grupos de

referencia del mismo tamaño recibieron aire y un vehículo, respectivamente. La dornasa alfa se toleró bien y no se observaron tumores inusuales ni un aumento de la incidencia de tumores atribuibles a la carcinogenicidad del fármaco en las vías respiratorias o en otros órganos o tejidos de la rata.

3.3.2 Mutagenicidad

No se encontraron signos de potencial genotóxico en la prueba de Ames, la prueba en células de linfoma de ratón, una prueba de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana cultivados ni en la prueba de micronúcleos de ratón.

3.3.3 Trastornos de la fertilidad

Estudios de la dornasa alfa en ratas no aportaron pruebas de afectación de la fertilidad.

3.3.4 Teratogenicidad

Estudios de la dornasa alfa en el conejo y en roedores no arrojaron pruebas de teratogenicidad.

3.3.5 Otros efectos

En un estudio realizado en macacas lactantes, que recibieron dosis elevadas de dornasa alfa por vía intravenosa (bolo de 100 µg/kg y a continuación 80 µg/kg/h durante 6 horas), se detectaron concentraciones bajas en la leche materna (<0,1% de las concentraciones observadas en suero).

Un estudio de 4 semanas de la toxicidad por vía inhalatoria realizado en ratas jóvenes se comenzó administrando en las vías respiratorias bajas, 22 días después del parto, dosis de 0, 51, 102 y 260 µg/kg/d. La dornasa alfa se toleró bien y no se encontraron lesiones en las vías respiratorias.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Pulmozyme no debe usarse después de la fecha de caducidad ("EXP") indicada en el envase.

Pulmozyme debe conservarse en un refrigerador a 2-8 ºC. Las ampollas deben conservarse en la bolsa de aluminio dentro del envase de cartón exterior y protegerse de la luz intensa. Se evitará la exposición al calor excesivo.

Una sola exposición breve a temperaturas elevadas (≤24 horas y ≤30 ºC) no afecta a la estabilidad del producto.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Pulmozyme se presenta en ampollas de plástico de baja densidad para un solo uso. El volumen de cada ampolla es de 2,6 ± 0,1 ml. Cada ampolla libera 2,5 ml de Pulmozyme a la cámara del nebulizador.

El contenido de una ampolla para un solo uso de 2,5 mg de solución estéril de Pulmozyme para inhalación debe inhalarse una vez al día con un nebulizador recomendado.

- Pulmozyme no debe mezclarse con otros fármacos o soluciones en el nebulizador (v. Incompatibilidades).
- Todo el contenido de una sola ampolla debe colocarse en el recipiente para el medicamento de un sistema de nebulizador /compresor, como Hudson T Up-Draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard/Pulmo-Aide personalizado o AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme también puede usarse junto con un sistema de nebulizador/compresor reutilizable, como Pari LL/Inhalierboy, Pari LC/Inhalierboy o Master, Aiolos/2 Aiolos, Side Stream/CR50 o MobilAire o Porta-Neb.
- Los pacientes que no puedan inhalar o exhalar durante todo el periodo de nebulización, pueden usar el nebulizador Pari Baby con una mascarilla bien ajustada.
- Los nebulizadores ultrasónicos pueden ser inadecuados para la administración de Pulmozyme, ya que pueden inactivarlo o proporcionar un aerosol con características inaceptables.
- Los pacientes deben seguir las instrucciones del fabricante para el uso y el mantenimiento del nebulizador y del compresor.
- No hay que adoptar medidas especiales para desechar el aerosol.

Las ampollas de Pulmozyme son de un solo uso exclusivamente.

Incompatibilidades

Pulmozyme es una solución acuosa no tamponada. No se debe diluir ni mezclar con otros medicamentos en el recipiente del nebulizador. La mezcla de esta solución podría causar alteraciones estructurales o funcionales en Pulmozyme o en el compuesto añadido

4.3 Presentación

Ampollas de 2,5 ml 6, 30

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de febrero de 2008

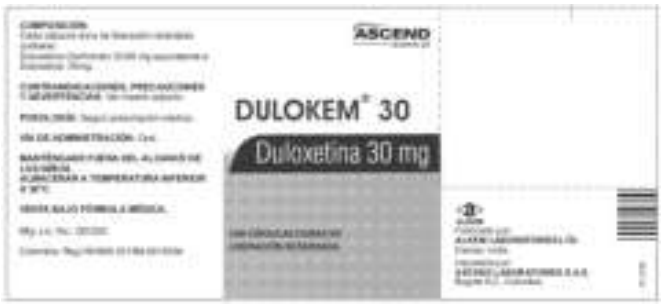
Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza

por Genentech Inc., South San Francisco, California, EE.UU.

FICHA TÉCNICA PARA MEDICAMENTOS

DULOKEM®

Nombre del producto	DULOKEM®
Registro Sanitario	INVIMA 2021M-0016204-R1
Forma farmacéutica	Cápsula dura de liberación retardada
Principio activo	Cada cápsula dura de liberación retardada contiene DULOXETINA CLORHIDRATO 33,66 mg equivalente a 30 mg de DULOXETINA BASE.
Indicaciones	Tratamiento del desorden depresivo mayor.
Contraindicaciones, precauciones y advertencias	Hipersensibilidad: alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Está contraindicado el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO'S). En estudios clínicos, el uso de duloxetina fue asociado a un incremento del riesgo de midriasis; por lo tanto, su uso no es recomendado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado. Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática. Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min). Menores de 18 años de edad. Inhibidores potentes de la CYP1A2. Duloxetina no debe utilizarse en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas. Hipertensión no controlada, ya que esta situación podría exponer a los pacientes a un riesgo potencial de crisis hipertensiva.
Vía de administración	Oral
Fabricante del producto terminado	ALKEM LABORATORIES LTD. ubicado en 167 Mahatma Gandhi, Udyog Nagar, Dabhel 396210, Daman, en India.
Importador	• ASCEND LABORATORIES S.A.S., ubicado en la Calle 98 No. 22 - 64, Ofc. 818, en Bogotá D.C. • RB PHARMACEUTICALS S.A., ubicado en la Calle Calle 69 No. 4 - 48, Ofc. 401, en Bogotá D.C. • LABORATORIOS LEGRAND S.A., ubicado en la Carrera 19 No. 68 B - 50, en Bogotá D.C.
Presentación	• Frasco plástico en HDPE con tapa PP y desecante por 100 cápsulas duras de liberación retardada. • Caja plegadiza con 1, 2, 3 frascos plástico en HDPE con tapa PP y desecante por 30 capsulas de liberación retardada.
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original
Vida útil	24 meses

Registro fotográfico	 

Fecha de elaboración: 25 de Julio de 2022

Elaborado por: M. Riscanevo

1. Descripción general del producto

1.1 SKU:
119413

1.2 Descripción:
JARDIANCE 10MG X 30 COMP REC

1.3 Composición:
Los comprimidos recubiertos de JARDIANCE® contienen: 10 mg de empagliflozina.

1.4 Forma farmacéutica:
Comprimidos recubiertos

1.5 Indicaciones:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

1. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
3. Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

1.6 Vía de administración:
Vía oral

1.7 Código CUM:
20073367-3

1.8 IUM:
1E1014191000100

1.9 Código ATC:
A10BX12

1.10 Tiempo de Vida Útil:
36 meses

1.11 Condiciones de almacenamiento:
Conservar en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños y temperatura no mayor a 30°C

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

1.12 Registro sanitario No:

INVIMA 2020M-0016002-R1

1.13 Presentaciones comerciales:

Caja x 30 tabletas

1.14 Nombre del fabricante:

Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.

1.15 EAN 13:

4048846023810

1.16 EAN 14:

N/A

1.17 Datos físicos del producto

Dimensión de plegadiza	Peso plegadiza	Peso corrugado	Unidades de embalaje
Alto: 3,3cm Largo: 11,4cm Ancho: 6,0cm	34g	N/A	96

2. HISTORIA

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	Ver vigencia en carátula	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

1. Descripción general del producto

1.1 SKU:
110263

1.2 Descripción:
JARDIANCE 25MG X 30 COMP REC

1.3 Composición:
Empagliflozina 25mg

1.4 Forma farmacéutica:
Comprimidos recubiertos

1.5 Indicaciones:

Para pacientes con diabetes Mellitus tipo II en terapia combinada cuando metformina no logra el control glicémico bien sea solo o con otros medicamentos antidiabéticos incluyendo insulina - Para pacientes con diabetes Mellitus tipo II en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina - Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes Mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular

1.6 Vía de administración:
Oral

1.7 Código CUM:
20061998-3

1.8 IUM:
1E1014201000100

1.9 Código ATC:
A10BX12

1.10 Tiempo de Vida Útil:
36 meses

1.11 Condiciones de almacenamiento:
Conservar en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños, a temperaturas menores a 30°C.

1.12 Registro sanitario No:
INVIMA 2020M-0015993-R1

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

1.13 Presentaciones comerciales:

Caja plegadiza con Blíster X 30 tabletas

1.14 Nombre del fabricante:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH y Co. KG

1.15 EAN 13:

4048846008923

1.16 EAN 14:

N/A

1.17 Datos físicos del producto

Dimensión de plegadiza	Peso plegadiza	Peso corrugado	Unidades de embalaje
Alto: 11,0 cm Largo: 3,0 cm Ancho: 6,20 cm	34,0 g	N/A	96

2. HISTORIA

SOP Nº	Fecha de Vigencia	Breve descripción del cambio	Autor	SME
067-SOP-CO-QA-01015-Att06	Ver vigencia en carátula	Versión inicial	Jaime Quintero	Vanesa Rodríguez

Propiedad de Boehringer Ingelheim – Uso Interno

Identificación del Producto		
NOMBRE COMERCIAL	**ENALAPRIL**	
Principio (s) Activo (s)	Enalapril	
Descripción	Forma Circular Color Blanco Olor - sabor Característico	
Forma Farmacéutica	Tabletas	
Presentación	Estuche por 250 Tabletas.	
Envase	Blíster PVC Transparente/ Aluminio Impreso.	
Empaque	Caja plegadiza en cartulina, reverso blanco. Cyan, magenta, amarillo, negro.	
Dimensiones del Producto	Estuche* 250 Tabletas Alto 7.9cm Ancho 12.0 cm Largo 3.3 cm	
Embalaje	Corrugada por 45 Estuches	
Peso neto	Estuche por 250 Tabletas 168,35 g Corrugada por 45 Estuches 8,65 kg	
Concentración	20 mg	
Composición	Cada Tableta contiene. Enapril Maleato 20 mg.	
Vía de Administración	Vía oral.	
Vida útil del producto	2 Años.	
Producto estéril	No	
Registro sanitario	INVIMA 2023M-0005089R	
Titular Anglopharma S.A		
Fabricante	Anglopharma S.A	
Indicaciones	Hipertensión esencial, hipertensio renovascular y falla cardiaca congestiva.	

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

Contraindicaciones	Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, niños menores de catorce años de edad. administrese con precaucionen pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca congestiva. en pacientes con terapia diuretica , daño renal o en ancianos ; debe hacerse estricto control de la fucniojn renal
Precauciones	El enalapril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquiera de los componentes de su formulación. **Hipotensión sintomática:** La hipotensión sintomática tras la dosis inicial o en el curso del tratamien-to es una eventualidad poco frecuente (2,3 por 100 de los tratados en términos globales). En los pacientes hipertensos es más frecuente cuando existe depleción de volumen (tratamiento previo con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarreas o vómitos) o en la hipertensión con renina alta, frecuentemente secundaria a enfermedad renovascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca es más probable que aparezca en aquellos con grados más severos de insuficiencia cardíaca, reflejada por el uso de dosis elevadas de diuréticos de asa, hiponatremia o alteración renal funcional. Si se desarrollase hipotensión, debe colocarse al paciente en posición supina, y puede ser necesario administrarle líquido oral para replecionarle de volumen, o suero salino normal por vía intravenosa. El tratamiento con enalapril generalmente puede continuarse tras haber restaurado el volumen sanguíneo y una presión arterial eficaces. En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tienen presión arterial normal o baja, puede ocurrir un descenso adicional de la presión arterial sistémica con enalapril Este efecto debe tenerse en cuenta y, generalmente, no constituye motivo para suspender el tratamiento. Si la hipotensión se hiciese sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con enalapril. **Función renal alterada:** Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores o menos frecuentes de enalapril. En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón solitario o riñón trasplantado, se han observado incrementos de los niveles de urea y creatinina séricas, reversibles con la suspensión del tratamiento. Este hallazgo es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos con aparente ausencia de enfermedad renal previa han desarrollado incrementos mínimos y generalmente transitorios en la urea y creatinina séricas, especialmente cuando se administró enalapril concomi-tantemente con un diurético. Puede ser necesario entonces reducir la dosis de enalapril o suspender el diurético.
Reacciones Adversas	En general, **ENALAPRIL** es bien tolerado, las reacciones adversas se producen por lo regular en los primeros días de tratamiento y no suelen ser suficientemente graves como para necesitar la interrupción del medicamento.

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

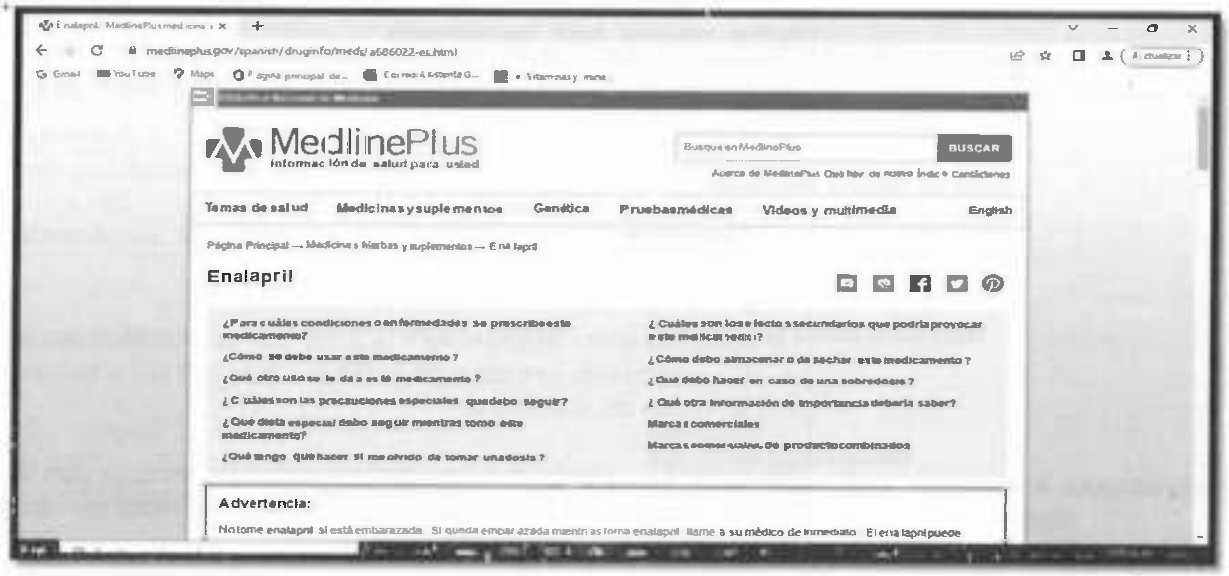
	Los efectos secundarios más frecuentes son tos, vértigo, cefalea, diarrea, fatiga, náusea, rash, hipotensión. Otras reacciones secundarias reportadas son: proteinuria, neutropenia, glucosuria, alteraciones en el sentido del gusto, hepatotoxicidad.
Interacciones Medicamentos y otras	El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida, el triamtereno y la espironolactona, pueden aumentar considerablemente el potasio sérico, en particular en pacientes con deterioro de la función renal. La administración de ENALAPRIL junto con un diurético tiacídico puede evitar una pérdida excesiva de potasio y prevenir así una hipopotasemia inducida por los diuréticos. ENALAPRIL no deberá administrarse simultáneamente con fármacos AINEs, debido a la posibilidad de provocar daño renal principalmente en ancianos. En pacientes que están en tratamiento con inhibidores de la ECA y diuréticos deberán vigilarse los electrólitos y el potasio sérico. Los fármacos antiácidos reducen la biodisponibilidad del ENALAPRIL. La administración simultánea de inhibidores de la ECA y litio o digoxina elevan la concentración de estos últimos y pueden aumentar la hipersensibilidad al alopurinol.
Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	No se han reportado efectos teratogénicos ni carcinogénicos después de la administración de dosis elevadas de ENALAPRIL en cuyos y ratas. En mujeres embarazadas se ha observado que el uso de ENALAPRIL durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede conducir a oligohidramnios, retardo del crecimiento, hipoplasia pulmonar, todo ello, relacionado con hipertensión fetal. Puede existir muerte fetal o neonatal.
Posología	Según Prescripción Médica.
Condición de venta	Con Formula Facultativa

BIBLIOGRAFIA.

https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a686022-es.html

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

Anexo 1.



HISTORIAL.

Versión del Cambio	Fecha de Aprobación	Descripción de los Cambios	Quien lo propuso (Nombre y cargo)
N.A	N.A	Creación del documento	N.A
02	21-06-22	Se incluye el soporte bibliográfico correspondiente según la norma APA y se anexa evidencia fotográfica	Lina Marcela Castañeda Director Técnico

ELABORO	REVISO	APROBO
Firma: J. Saenz	Firma:	Firma: A Caballero.
Nombre: Jennifer Sáenz	Nombre: Lina Marcela Castañeda	Nombre: Doris Caballero Monsalve
Cargo: Tecnóloga en Regencia	Cargo: Director Técnico	Cargo: Representante Legal
SELLO ORIGINAL: ORIGINAL		SELLO COPIA:

Este documento es propiedad de Bioquifar Pharmaceutica S.A. Para su uso interno exclusivamente.
IMPRESIONES DE ESTE DOCUMENTO SIN SELLO DE ORIGINALIDAD, NO TIENEN CONTROLADA SU ACTUALIZACIÓN.

FICHA TÉCNICA - MEDICAMENTOS

72621

1	**Nombre del medicamento**	ENALAPRIL MK 5MG TABLETAS
2	**Composición Cualitativa - Cuantitativa**	CADA TABLETA CONTIENE ENALAPRIL MALEATO 5MG.
3	**Forma farmacéutica**	TABLETA
4	**Datos clínicos**	
	Indicaciones terapéuticas	HIPERTENSION ESENCIAL, HIPERTENSION RENOVASCULAR Y FALLA CARDIACA CONGESTIVA
	Posología	ADULTOS Y NIÑOS MAYORES DE 14 AÑOS: EN INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (ICC) INICIAR CON 2,5 MG AL DÍA E INCREMENTAR LA DOSIS HASTA OBTENER LA RESPUESTA TERAPÉUTICA DESEADA. EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL SE DEBE INICIAR CON 10 A 40 MG/DÍA, ADMINISTRADOS ANTE
	Vías de administración	ORAL
	Contraindicaciones	HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO, EMBARAZO Y LACTANCIA, NIÑOS MENORES DE CATORCE (14) AÑOS DE EDAD. ADMINISTRESE CON PRECAUCION EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL O INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA. EN PACIENTES CON TERAPIA DIURETICA, DAÑO RENAL O ANCIANOS; DEBE HACERSE ESTRICTO CONTROL DE LA FUNCION RENAL.
	Advertencias y precauciones	DURANTE EL TRATAMIENTO PUEDEN PRESENTARSE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD TIPO ANGIOEDEMA EN CUALQUIER MOMENTO. USAR CON PRECAUCIÓN EN ENFERMEDADES DEL COLÁGENO, ESTENOSIS VALVULAR (ESPECIALMENTE AÓRTICA), HIPERCALEMIA; ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE ANESTESIA. EVITAR ESCALAR LA DOSIS RÁPIDAMENTE QUE PUDIERA LLEVAR A FALLA RENAL. EN PACIENTES CON FALLA RENAL SE DEBE EVALUAR PERIÓDICAMENTE LA CREATININA SÉRICA DURANTE LOS PRIMEROS TRES MESES. USAR CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON FALLA RENAL, ICC O EN PACIENTES QUE ESTÉN RECIBIENDO DIURÉTICOS CONCURRENTEMENTE. LA EXPERIENCIA EN NIÑOS ES LIMITADA. LOS INHIBIDORES DE LA ECA PUEDEN SER LOS AGENTES PREFERIDOS EN ADULTOS MAYORES CON ICC Y DIABETES MELLITUS (REDUCE PROTEINURIA, EFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL MÍNIMOS Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA AUMENTADA); SIN EMBARGO, DEBIDO A FUNCIÓN RENAL DISMINUIDA SE DEBE MONITORIZAR CUIDADOSAMENTE SU TOLERABILIDAD. CUANDO SE ADMINISTRE CON INMUNOSUPRESORES CONTROLAR EL RECUENTO LEUCOCITARIO TOTAL Y DIFERENCIAL ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y CADA DOS SEMANAS DURANTE LOS TRES PRIMEROS MESES. USO CONCOMITANTE CON DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO. ANGIOEDEMA RELACIONADO CON TRATAMIENTO PREVIO CON CUALQUIER ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO; PACIENTES CON ANGIOEDEMA IDIOPÁTICO O HEREDITARIO. ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL, BILATERAL.
	Interacciones	AUMENTO DEL EFECTO: EL USO DE SUPLEMENTOS DE POTASIO, COTRIMOXAZOL (DOSIS ALTAS), ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (LOSARTÁN, CANDESARTÁN, IRBESARTÁN, ETC.), O DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO (AMILORIDE, ESPIRONOLACTONA, TRIAMTERENE), P

	Uso en fertilidad, embarazo y lactancia	CATEGORÍA C (PRIMER TRIMESTRE): ESTUDIOS EN ANIMALES HAN MOSTRADO UN EFECTO ADVERSO SOBRE EL FETO Y NO HAY ESTUDIOS ADECUADOS Y BIEN CONTROLADOS EN MUJERES EMBARAZADAS, SIN EMBARGO LOS BENEFICIOS PERMITEN UTILIZAR EL FÁRMACO A PESAR DE SUS RIESGOS POTENCI
	Reacciones adversas	LA MAYOR TASA DE REACCIONES ADVERSAS SE HA OBSERVADO EN ICC. SIN EMBARGO, LOS EFECTOS ADVERSOS OBSERVADOS CON PLACEBO TAMBIÉN HAN SIDO MAYORES EN ESTA POBLACIÓN. ENTRE EL 1 Y EL 10% DE LOS PACIENTES EN LOS ESTUDIOS HAN REPORTADO: DOLOR PRECORDIAL, HIPOTENSIÓN, HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA, TAQUICARDIA. CEFALEA, DEBILIDAD, FATIGA, MAREO, ERUPCIONES. BRONQUITIS, DISNEA, TOS. ANOREXIA, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL, DISGEUSIA, ESTREÑIMIENTO, NÁUSEAS, VÓMITO. CREATININA SÉRICA AUMENTADA, EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL (PACIENTES CON ESTENOSIS BILATERAL DE LA ARTERIA RENAL, HIPOVOLEMIA). EN EL 1% DE LOS PACIENTES SE HA REPORTADO: AGRANULOCITOSIS, ALOPECIA, ANGINA DE PECHO, ANGIOEDEMA, ATAXIA, BRONCOESPASMO, PARO CARDIACO, ACCIDENTE CERBROVASCULAR, DEPRESIÓN, ERITEMA MULTIFORME (SÍNDROME STEVENS-JOHNSON), DERMATITIS EXFOLIATIVA, ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES, GINECOMASTÍA, ALUCINACIONES, HEMÓLISIS CON G6PD, PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN, HEPATITIS, ILEO PARALÍTICO, IMPOTENCIA, ICTERICIA, INFARTO DEL MIOCARDIO, NEUTROPENIA, OTOTOXICIDAD, PANCREATITIS, EDEMA, SÍNDROME DE SICCA, LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, VÉRTIGO. UN SÍNDROME QUE PUEDE INCLUIR FIEBRE, MIALGIA, ARTRALGIAS, NEFRITIS INTERSTICIAL, VASCULITIS, "RASH", EOSINOFILIA Y ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS CON VELOCIDAD DE ERITROSEDIMENTACIÓN ELEVADA HA SIDO REPORTADO CON ENALAPRIL Y OTROS INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA.
	Sobredosis	LA EXPERIENCIA CLÍNICA DE LA SOBREDOSIS DE ENALAPRIL ES MUY LIMITADA, EL SÍNTOMA PRINCIPAL QUE SE DEBE ESPERAR CONSISTE EN HIPOTENSIÓN, LA CUAL DEBE SER MANEJADA CON LA INFUSIÓN DE SOLUCIÓN SALINA PARA MANTENER LA PRESIÓN ARTERIAL. SE HA DOCUMENTADO QUE EL METABOLITO ACTIVO ENAPRILAT, SE PUEDE REMOVER DEL PLASMA MEDIANTE DIÁLISIS PERITONEAL.
5	**Propiedades Farmacológicas**	
	Fármaco Dinámicas- Farmacocinéticas	ABSORCIÓN: SE ABSORBE HASTA ENTRE EL 55 - 75% DE LA DOSIS SUMINISTRADA, EN UN TIEMPO ENTRE 1,5 Y 4 HORAS. DISTRIBUCIÓN: SE DISTRIBUYE A TODOS LOS TEJIDOS, EXCEPTO EN EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO. APROXIMADAMENTE EL 60% DEL MEDICAMENTO SE UNE A PROTEÍNAS. ME N/A
6	**Datos Farmacéuticos**	
	Lista de excipientes	N/A
	Incompatibilidades	NO SE CONOCEN
	Vida útil - estabilidad (Física - Química)	36 SE ESPERA QUE EL PRODUCTO SEA ESTABLE
	Modo de conservación	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C, EN EL ENVASE Y EMPAQUE APROBADOS EN EL ÍTEM PRESENTACIONES COMERCIALES, MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

7	**Titular(es)**	TECNOQUIMICAS S.A. CALI-VALLE
8	**Fabricante(es)**	TECNOQUIMICAS S.A. JAMUNDI-VALLE
9	**Ciudad / País de origen**	COLOMBIA
10	**Registro Sanitario INVIMA**	2022M-011529-R3

FFT-055-V01

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

ENOXAPARINA Jeringa prellenada

Enoxaparina sódica 40mg/0.4ml



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 40 mg/0,4 ml.

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Principio Activo	Enoxaparina Sódica
Forma Farmacéutica	Solución inyectable
Presentación/concentración	Caja plegadiza por 2 jeringas prellenadas y caja plegadiza por 10 jeringas prellenadas. Jeringas prellenadas x 40 mg/0,4 ml.
Dimensiones	Caja por 2 jeringas prellenadas: Largo 148 mm, ancho 55 mm, alto 20 mm, peso: 22,90 g Caja por 10 jeringas prellenadas: Largo: 148 mm, ancho 77 mm, alto 55 mm, peso:
Registro sanitario /fecha vencimiento	INVIMA 2021MB-0016079-R1 / 19 de octubre/ 2026
Código CUM (Código Único de Medicamento)	20084685-2 Caja por 2 jeringas prellenadas x 40 mg/ 0,4 ml 20084685-18 Uso Institucional: Caja por 2 jeringas prellenadas x 40 mg/ 0,4 mL 20084685-6 Caja por 10 jeringas prellenadas x 40 mg/ 0,4 ml 20084685-22 Uso Institucional: Caja por 10 jeringas prellenada x 40 mg/ 0,4 mL
Código de barras	7708304298477 Caja x 2 jeringas prellenadas 6938741600439 Caja x 10 jeringas prellenadas
Medicamento incluido en el PBS (Plan de Beneficios en Salud)	Si
Fabricante/país	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO.LTD / CHINA
Titular registro sanitario/país	LABORATORIOS DELTA S.A.S./COLOMBIA
Proveedor/contacto	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 40 mg/0,4 ml.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento	Biológico
Ruta de estudio	Este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Comparabilidad y es un biosimilar de Clexane®.
Excipientes	C.S.P para lograr concentración del medicamento
Período de vida útil	2 años
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su empaque y envase original.
Naturaleza y contenido del envase	Jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con aguja de acero inoxidable, tapón de caucho y émbolo de poliestireno con protector de polipropileno rígido más laminado.

3. USOS CLÍNICOS

Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): subgrupo farmacológico	B01AB05: Agentes Antitrombóticos
Indicaciones aprobadas por INVIMA	-Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. -Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa, y enfermedades reumáticas. -Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. -Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. -Tratamiento de angina inestable y del infarto del miocardio sin onda Q administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico. -Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

3. USOS CLÍNICOS

Posología en adultos

Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

-Pacientes con riesgo moderado: 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección SC. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.
-Pacientes con alto riesgo: 40 mg administrados 1 vez al día por vía SC con inicio 12 horas antes de la cirugía y continuar durante 7 -10 días o mientras que haya riesgo de tromboembolismo venoso.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

Administrar 40 mg 1 vez al día durante 6- 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

-Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar) aplicar 1 mg/kg cada 12 horas por vía SC.
-Pacientes hospitalizados administrar 1 mg/kg cada 12 horas por vía SC o 1.5 mg/kg 1 vez al día.
-En caso de terapia anticoagulante oral iniciar 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina y continuar la enoxaparina hasta lograr efecto terapéutico adecuado (INR 2 a 3).

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

-Administrar 1 mg/ kg cada 12 horas, administrada vía SC durante 2 – 8 días concomitante con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

-Eliminación ≥ 30 ml/ min: No existen recomendaciones de ajustar dosis.
-Eliminación ≤ 30 ml/ min: Profilaxis de TVP en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg 1 vez al día.
-Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg 1 vez al día.
-Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg 1 vez al día.

3. USOS CLÍNICOS

Uso Pediátrico	La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.
Embarazo y lactancia	**Embarazo:** Categoría D: Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos. Los estudios postmarketing incluyen anormalidades congénitas y muerte fetal (causa y efecto no establecido). **Lactancia:** No se tiene evidencia que este medicamento se elimine por la leche humana. Se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrada a mujeres en período de lactancia.
Contraindicaciones	hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular; hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ACV hemorrágico reciente.
Advertencias y precauciones	**Incremento del riesgo de hemorragia:** Han sido reportados casos de hematomas epidural o espinal con el uso de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs. Usar con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desórdenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro espinal u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios. Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados. Pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio durante el tratamiento con enoxaparina. **Historia de trombocitopenia inducida por heparina:** Usar con precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

3. USOS CLÍNICOS

Advertencias y precauciones	**Trombocitopenia:** Riesgo de trombocitopenia grave inducida por la heparina y mediada por anticuerpos que puede aparecer entre los días 5 y 21 después del comienzo del tratamiento. Este riesgo puede persistir varios años. **Intercambiabilidad con otras heparinas:** No debe ser intercambiado con heparina o con otras heparinas de bajo peso molecular debido a las diferencias entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y Anti-IIa, unidades, dosis, usos.
Efectos adversos	Riesgo de hemorragias a cualquier nivel. A las dosis recomendadas, las dosis únicas de enoxaparina no afectan significativamente la agregación plaquetaria ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). **Sistema nervioso central:** fiebre (5 a 8%), confusión, dolor. **Dermatológico:** eritema, hematomas. **Gastrointestinal:** Náusea (3%), diarrea. **Hematológico:** Hemorragia (5 a 13 %), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%). **Hepático:** Incremento de ALT/AST **Local:** Hematoma en el sitio de inyección (9%), reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1% (amenazan la vida). Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eccematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, púrpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal, hematomas espinales o epidurales. Trombocitopenia o trombosis (en ocasiones con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Trombosis de la válvula protésica han sido reportadas en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis.

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones con medicamentos y alimentos

Medicamento	Tipo de interación
Agentes tromboembolíticos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb/IIIa).	Incrementan el riesgo de sangrado. La enoxaparina es continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.
Algunas cefalosporinas y penicilinas.	Aumenta el riesgo de hemorragia por bloqueo de la agregación plaquetaria.
Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos (uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng).	Actividad antiplaquetaria adicional.

Recomendaciones o estrategias para mejorar la eficacia y seguridad en su utilización

Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

4. ASPECTOS CLÍNICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN

Vías de administración	Subcutánea (SC)
Modo de administración	-Jeringa prellenada lista para su uso. -Aplicar al paciente acostado. -No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. -La administración debe alternarse entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. -Introducir verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. -No soltar el pliegue de la piel hasta completar la inyección. -No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

5. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS TÉCNICOS Y DE CALIDAD DE ENOXAPARINA ®

PRUEBA	REQUERIMIENTOS	RESULTADO
Apariencia	Solución clara, incoloro o amarillo suave	Cumple
Identificaciones	forma un precipitado crema blanco	Conforme
	Máximo de absorción a 231 ± 2 nm.	231.6nm
	Da reacción de sodio	Conforme
	El peso molecular relativo esta en un rango entre 3800 y 5000	4422
	- El porcentaje de peso de cadenas inferiores el porcentaje de la masa de 2000 esta en un rango de 12% a 20%	16.5%
	- El porcentaje de peso de cadenas inferiores el porcentaje de la masa de 2000 y 8000 esta entre 68 a 82%	73.7%
	- El porcentaje de peso de cadenas altas están entre 8000 no más 18%	9.8%
Volumen de llenado	0.4 ml: 40 mg, 0.40 - 0.44 ml	0.40 - 0.44 ml
Claridad y color	Claridad: la solución es clara Color no más intensidad del color de las soluciones Y4 o BY4 (BP)	Conforme
Partículas subvisibles	≥ 10µm: no mas de 6000 por jeringa; ≥ 25 µm no mas de 6000 por jeringa	≥ 10 µm 9 por jeringa ≥ 25 µm 1 por jeringa
Partículas visibles	≥ el material extraño podría no ser detectado en 20 jeringas o en pruebas simples, después de un periodo	No detectado
Densidad relativa	1.04 a 1.08 (20ºC)	1.05
Absorbacia específica	14.0 a 20.0	16.3
Contenido de sodio	11.3% a 13.5%	12.5%
PH	5.5 - 7.5	6.9

5. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS TÉCNICOS Y DE CALIDAD DE ENOXAPARINA

PRUEBA	REQUERIMIENTOS	RESULTADO
Actividada de Antifactor Xa	9000 a 11000 anti-factor Xa IU/ml; muestra una potencia no menor que 90.0% y no mas de 110% de la potencia declarada en terminos de anti-factor Xa IU/m	10025 IU/ml 100.2 %
Radio de actividad de Antifactor Xa	Entre 3.3 a 5.3	3.5
Contenido de sulfato libre	No mas de 0.12%	0.01%
Endotoxina bacterial	Menos de 0.01 IU/anti-FXa IU	<0.01 IU/anti-FX a IU
Esterilidad	Cumple con los requerimientos de esterilidad	CUMPLE

Referencia de análisis: especificación No. 03-6009 (edición 0013)

6. ESTUDIO CLÍNICO

Ucieklak et al. (2017). Biosimilar enoxaparin sodium versus the reference medicinal product Clexane – the results of the phase III comparative clinical trial in patients undergoing high venous thromboembolism (VTE) risk knee surgery. Narzadow Ruchu Ortop, 82(1), 51-57.

7. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: ENOXAPARINA SÓDICA JERINGA PRELLENADA X 80 MG/0,8 ML.
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V01

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
01	Nuevo	02-2021
02	Separación de ficha por concentración	07-2021
03	Actualización registro sanitario, adición de la información de presentación caja x 10 jeringas prellenadas (código CUM, código de barras y dimensiones).	09/2021

Elaborado por Dirección Médica Leidis Miranda Benitez
Aprobado por Dirección Técnica Mónica María Gómez Valencia.

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 40 mg/0,4 ml.

Fecha actualización:
Septiembre de 2021

Fuentes bibliográficas:
Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2021 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (57-4) 562 61 41 y (57-4) 334 40 33 ext. 106
delta@labdelta.com ***www.labdelta.com***

FFT-059-V01

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

ENOXAPARINA Jeringa prellenada

Enoxaparina sódica 60mg/0.6ml



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 60 mg/0,6 ml.

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Principio Activo	Enoxaparina Sódica
Forma Farmacéutica	Solución inyectable
Presentación/concentración	Caja plegadiza por 2 jeringas prellenadas y caja plegadiza por 10 jeringas prellenadas. Jeringas prellenadas x 60 mg/0,6 ml.
Dimensiones	Caja por 2 jeringas prellenadas: Largo 148 mm, ancho 55 mm, alto 20 mm, peso: 22,90 g Caja por 10 jeringas prellenadas: Largo: 148 mm, ancho 77 mm, alto 55 mm, peso:
Registro sanitario /fecha vencimiento	INVIMA 2021MB-0016080-R1 / 14 de septiembre 2026
Código CUM (Código Único de Medicamento)	20084687-18 Caja por 2 jeringa prellenada x 60 mg/ 0,6 ml 20084687-34 Uso Institucional: Caja por 2 jeringas prellenadas x 60 mg/ 0,6 mL 20084687-6 Caja por 10 jeringas prellenadas x 60 mg/ 0,6 ml 20084687-22 Uso Institucional: Caja por 10 jeringas prellenada x 60 mg/ 0,6 mL
Código de barras	7708304298484 Caja x 2 jeringas prellenadas 6938741600491 Caja x 10 jeringas prellenadas
Medicamento incluido en el PBS (Plan de Beneficios en Salud)	Si
Fabricante/país	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO.LTD / CHINA
Titular registro sanitario/país	LABORATORIOS DELTA S.A.S./COLOMBIA
Proveedor/contacto	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 60 mg/0,6 ml.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento	Biológico
Ruta de estudio	Este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Comparabilidad y es un biosimilar de Clexane®.
Excipientes	C.S.P para lograr concentración del medicamento
Período de vida útil	2 años
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su empaque y envase original.
Naturaleza y contenido del envase	Jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con aguja de acero inoxidable, tapón de caucho y émbolo de poliestireno con protector de polipropileno rígido más laminado.

3. USOS CLÍNICOS

Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): subgrupo farmacológico	B01AB05: Agentes Antitrombóticos
Indicaciones aprobadas por INVIMA	-Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. -Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa, y enfermedades reumáticas. -Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. -Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. -Tratamiento de angina inestable y del infarto del miocardio sin onda Q administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico. -Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

3. USOS CLÍNICOS

Posología en adultos

Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

-Pacientes con riesgo moderado: 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección SC. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.
-Pacientes con alto riesgo: 40 mg administrados 1 vez al día por vía SC con inicio 12 horas antes de la cirugía y continuar durante 7 -10 días o mientras que haya riesgo de tromboembolismo venoso.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

Administrar 40 mg 1 vez al día durante 6- 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

-Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar) aplicar 1 mg/kg cada 12 horas por vía SC.
-Pacientes hospitalizados administrar 1 mg/kg cada 12 horas por vía SC o 1.5 mg/kg 1 vez al día.
-En caso de terapia anticoagulante oral iniciar 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina y continuar la enoxaparina hasta lograr efecto terapéutico adecuado (INR 2 a 3).

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

-Administrar 1 mg/ kg cada 12 horas, administrada vía SC durante 2 – 8 días concomitante con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

-Eliminación ≥ 30 ml/ min: No existen recomendaciones de ajustar dosis.
-Eliminación ≤ 30 ml/ min: Profilaxis de TVP en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg 1 vez al día.
-Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg 1 vez al día.
-Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg 1 vez al día.

3. USOS CLÍNICOS

Uso Pediátrico	La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.
Embarazo y lactancia	**Embarazo:** Categoría D: Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos. Los estudios postmarketing incluyen anormalidades congénitas y muerte fetal (causa y efecto no establecido). **Lactancia:** No se tiene evidencia que este medicamento se elimine por la leche humana. Se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrada a mujeres en período de lactancia.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular; hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ACV hemorrágico reciente. Endocarditis séptica. Historia de trombocitopenia o TIH (trombocitopenia inducida por heparina) con trombosis secundaria a la enoxaparina.
Advertencias y precauciones	**Incremento del riesgo de hemorragia:** Han sido reportados casos de hematomas epidural o espinal con el uso de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs. Usar con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desórdenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro espinal u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios. Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados. Pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio durante el tratamiento con enoxaparina. **Historia de trombocitopenia inducida por heparina:** Usar con precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

3. USOS CLÍNICOS

Advertencias y precauciones	**Trombocitopenia:** Riesgo de trombocitopenia grave inducida por la heparina y mediada por anticuerpos que puede aparecer entre los días 5 y 21 después del comienzo del tratamiento. Este riesgo puede persistir varios años. **Intercambiabilidad con otras heparinas:** No debe ser intercambiado con heparina o con otras heparinas de bajo peso molecular debido a las diferencias entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y Anti-IIa, unidades, dosis, usos.
Efectos adversos	Riesgo de hemorragias a cualquier nivel. A las dosis recomendadas, las dosis únicas de enoxaparina no afectan significativamente la agregación plaquetaria ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). **Sistema nervioso central:** fiebre (5 a 8%), confusión, dolor. **Dermatológico:** eritema, hematomas. **Gastrointestinal:** Náusea (3%), diarrea. **Hematológico:** Hemorragia (5 a 13 %), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%). **Hepático:** Incremento de ALT/AST **Local:** Hematoma en el sitio de inyección (9%), reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1% (amenazan la vida). Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eccematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, púrpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal, hematomas espinales o epidurales. Trombocitopenia o trombosis (en ocasiones con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Trombosis de la válvula protésica han sido reportadas en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis.

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones con medicamentos y alimentos

Medicamento	Tipo de interación
Agentes tromboembolíticos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb/IIIa).	Incrementan el riesgo de sangrado. La enoxaparina es continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.
Algunas cefalosporinas y penicilinas.	Aumenta el riesgo de hemorragia por bloqueo de la agregación plaquetaria.
Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos (uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng).	Actividad antiplaquetaria adicional.

Recomendaciones o estrategias para mejorar la eficacia y seguridad en su utilización

Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

4. ASPECTOS CLÍNICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN

Vías de administración	Subcutánea (SC)
Modo de administración	-Jeringa prellenada lista para su uso. -Aplicar al paciente acostado. -No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. -La administración debe alternarse entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. -Introducir verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. -No soltar el pliegue de la piel hasta completar la inyección. -No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

5. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS TÉCNICOS Y DE CALIDAD DE ENOXAPARINA ®

PRUEBA	REQUERIMIENTOS	RESULTADO
Apariencia	Solución clara, incoloro o amarillo suave	Cumple
Identificaciones	forma un precipitado crema blanco	Conforme
	Máximo de absorción a 231 ± 2 nm.	231.9nm
	Da reacción de sodio	Conforme
	El peso molecular relativo esta en un rango entre 3800 y 5000	4346
	- El porcentaje de peso de cadenas inferiores el porcentaje de la masa de 2000 esta en un rango de 12% a 20%	17.0%
	- El porcentaje de peso de cadenas bajas entre 2000 y 8000 esta entre 68 a 82%	73.8%
	- El porcentaje de peso de cadenas altas están entre 8000 no más 18%	9.2%
Volumen de llenado	0.6 ml: 60 mg, 0.60 - 0.65 ml	0.60 - 0.65 ml
Claridad y color	Claridad: la solución es clara Color no más intensidad del color de las soluciones Y4 o BY4 (BP)	Conforme
Partículas subvisibles	≥ 10µm: no mas de 6000 por jeringa; ≥ 25 µm no mas de 600 por jeringa	≥ 10 µm 6 por jeringa ≥ 25 µm 1 por jeringa
Partículas visibles	≥ el material extraño podría no ser detectado en 20 jeringas o en pruebas simples, después de un periodo	No detectado
Densidad relativa	1.04 a 1.08 (20ºC)	1.05
Absorbacia específica	14.0 a 20.0	16.5
Contenido de sodio	11.3% a 13.5%	12.5%
PH	5.5 - 7.5	6.9

5. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS TÉCNICOS Y DE CALIDAD DE ENOXAPARINA

PRUEBA	REQUERIMIENTOS	RESULTADO
Actividada de Antifactor Xa	9000 a 11000 anti-factor Xa IU/ml; muestra una potencia no menor que 90.0% y no mas de 110% de la potencia declarada en terminos de anti-factor Xa IU/m	10084 IU/ml 100.8 %
Radio de actividad de Antifactor Xa a actividad de Antifactor IIa	Entre 3.3 a 5.3	3.6
Contenido de sulfato libre	No mas de 0.12%	0.01%
Endotoxina bacterial	Menos de 0.01 IU/anti-FXa IU	<0.01 IU/anti-FX a IU
Esterilidad	Cumple con los requerimientos de esterilidad	CUMPLE

Referencia de análisis: especificación No. 03-6009 (edición 0013)

6. ESTUDIO CLÍNICO

Ucieklak et al. (2017). Biosimilar enoxaparin sodium versus the reference medicinal product Clexane – the results of the phase III comparative clinical trial in patients undergoing high venous thromboembolism (VTE) risk knee surgery. Narzadow Ruchu Ortop, 82(1), 51-57.

7. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: ENOXAPARINA SÓDICA JERINGA PRELLENADA X 80 MG/0,8 ML.
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V01

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
01	Nuevo	02-2021
02	Separación de ficha por concentración	07-2021
03	Actualización registro sanitario, adición de la información de presentación caja x 10 jeringas prellenadas (código CUM, código de barras y dimensiones).	09/2021

Elaborado por Dirección Médica Leidis Miranda Benitez
Aprobado por Dirección Técnica Mónica María Gómez Valencia.

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 60 mg/0,6 ml.

Fecha actualización:
Septiembre de 2021

Fuentes bibliográficas:
Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2021 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (57-4) 562 61 41 y (57-4) 334 40 33 ext. 106
delta@labdelta.com ***www.labdelta.com***

FFT-060-V01

FICHA FARMACOTERAPÉUTICA

ENOXAPARINA Jeringa prellenada

Enoxaparina sódica 80mg/0.8ml



Laboratorios Delta®

Protegemos el presente y el futuro

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 80 mg/0,8 ml.

1. DATOS GENERALES DEL PRODUCTO

Principio Activo	Enoxaparina Sódica
Forma Farmacéutica	Solución inyectable
Presentación/concentración	Caja plegadiza por 2 jeringas prellenadas y caja plegadiza por 10 jeringas prellenadas. Jeringas prellenadas x 80 mg/0,8 ml.
Dimensiones	Caja por 2 jeringas prellenadas: Largo 148 mm, ancho 55 mm, alto 20 mm, peso: 22,90 g Caja por 10 jeringas prellenadas: Largo: 148 mm, ancho 77 mm, alto 55 mm, peso:
Registro sanitario /fecha vencimiento	INVIMA 2021MB-0016141-R1 / 24 de septiembre 2026
Código CUM (Código Único de Medicamento)	20084690-2 Caja por 2 jeringa prellenada x 80 mg/ 0,8 ml 20084690-18 Uso Institucional: Caja por 2 jeringas prellenadas x 80 mg/ 0,8 mL 20084690-6 Caja por 10 jeringas prellenadas x 80 mg/ 0,8 ml 20084690-22 Uso Institucional: Caja por 10 jeringas prellenada x 80 mg/ 0,8 mL
Código de barras	7708304298491 Caja x 2 jeringas prellenadas 6938741600507 Caja x 10 jeringas prellenadas
Medicamento incluido en el PBS (Plan de Beneficios en Salud)	Si
Fabricante/país	SHENZHEN TECHDOW PHARMACEUTICAL CO.LTD / CHINA
Titular registro sanitario/país	LABORATORIOS DELTA S.A.S./COLOMBIA
Proveedor/contacto	LABORATORIOS DELTA S.A.S. / (4) 3344033 Zona Franca - Rionegro bodega 150

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 80 mg/0,8 ml.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Origen del medicamento	Biológico
Ruta de estudio	Este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Comparabilidad y es un biosimilar de Clexane®.
Excipientes	C.S.P para lograr concentración del medicamento
Período de vida útil	2 años
Condiciones de almacenamiento	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su empaque y envase original.
Naturaleza y contenido del envase	Jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro con aguja de acero inoxidable, tapón de caucho y émbolo de poliestireno con protector de polipropileno rígido más laminado.

3. USOS CLÍNICOS

Clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical): subgrupo farmacológico	B01AB05: Agentes Antitrombóticos
Indicaciones aprobadas por INVIMA	-Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general. -Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa, y enfermedades reumáticas. -Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar. -Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. -Tratamiento de angina inestable y del infarto del miocardio sin onda Q administrado concomitantemente con ácido acetilsalicílico. -Tratamiento del infarto agudo de miocardio con la elevación del ST (IAMST) incluyendo pacientes que serán manejados médicamente o con una posterior intervención coronaria percutánea (ICP).

3. USOS CLÍNICOS

Posología en adultos

Profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP)

Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica en general:

-Pacientes con riesgo moderado: 20 mg ó 40 mg administrados 1 vez al día por inyección SC. En cirugía general, la primera inyección debe aplicarse 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.
-Pacientes con alto riesgo: 40 mg administrados 1 vez al día por vía SC con inicio 12 horas antes de la cirugía y continuar durante 7 -10 días o mientras que haya riesgo de tromboembolismo venoso.

Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados a cama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas:

Administrar 40 mg 1 vez al día durante 6- 14 días.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar:

-Pacientes tratados en casa (sin embolismo pulmonar) aplicar 1 mg/kg cada 12 horas por vía SC.
-Pacientes hospitalizados administrar 1 mg/kg cada 12 horas por vía SC o 1.5 mg/kg 1 vez al día.
-En caso de terapia anticoagulante oral iniciar 72 horas después de la primera inyección de enoxaparina y continuar la enoxaparina hasta lograr efecto terapéutico adecuado (INR 2 a 3).

Tratamiento de la angina inestable e infarto miocárdico sin onda Q:

-Administrar 1 mg/ kg cada 12 horas, administrada vía SC durante 2 – 8 días concomitante con aspirina oral (100 a 325 mg 1 vez al día).

Ajuste de dosis en insuficiencia renal:

-Eliminación ≥ 30 ml/ min: No existen recomendaciones de ajustar dosis.
-Eliminación ≤ 30 ml/ min: Profilaxis de TVP en cirugía abdominal, reemplazo de cadera o rodilla, en pacientes con restricciones severas de la movilidad: 20 mg 1 vez al día.
-Tratamiento de TVP (pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados de manera conjunta con warfarina), 1 mg/ kg 1 vez al día.
-Angina inestable, infarto de miocardio sin onda Q (con ASA): 1 mg/ kg 1 vez al día.

3. USOS CLÍNICOS

Uso Pediátrico	La seguridad y eficacia en este grupo de pacientes no ha sido establecida.
Embarazo y lactancia	**Embarazo:** Categoría D: Estudios en animales no han encontrado efectos teratogénicos o fetotóxicos. Los estudios postmarketing incluyen anormalidades congénitas y muerte fetal (causa y efecto no establecido). **Lactancia:** No se tiene evidencia que este medicamento se elimine por la leche humana. Se debe tener precaución cuando enoxaparina sea administrada a mujeres en período de lactancia.
Contraindicaciones	hipersensibilidad a la enoxaparina sódica o a cualquiera de los constituyentes de la fórmula, heparina o sus derivados, incluyendo otras heparinas de bajo peso molecular; hemorragia severa activa y condiciones con elevado riesgo de hemorragia no controlable, incluso ACV hemorrágico reciente.
Advertencias y precauciones	**Incremento del riesgo de hemorragia:** Han sido reportados casos de hematomas epidural o espinal con el uso de enoxaparina y anestesia espinal/epidural o punción espinal, resultando en parálisis permanente. El riesgo de estos eventos es mayor con el uso de catéteres epidurales permanentes postoperatorios o por el uso concomitante de medicamentos adicionales que afecten la hemostasis como NSAIDs. Usar con precaución en condiciones que incrementen el riesgo de hemorragia como endocarditis bacteriana, desórdenes hemorrágicos adquiridos o congénitos, úlceras activas y enfermedades gastrointestinales, shock hemorrágico, cirugía de cerebro espinal u oftalmológica reciente, o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores plaquetarios. Hemorragias mayores incluyendo sangrado intracraneal y retroperitoneal han sido reportados. Pueden ocurrir hemorragias en cualquier sitio durante el tratamiento con enoxaparina. **Historia de trombocitopenia inducida por heparina:** Usar con precaución en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

3. USOS CLÍNICOS

Advertencias y precauciones	**Trombocitopenia:** Riesgo de trombocitopenia grave inducida por la heparina y mediada por anticuerpos que puede aparecer entre los días 5 y 21 después del comienzo del tratamiento. Este riesgo puede persistir varios años. **Intercambiabilidad con otras heparinas:** No debe ser intercambiado con heparina o con otras heparinas de bajo peso molecular debido a las diferencias entre ellas en el proceso de fabricación, distribución del peso molecular, actividad anti-Xa y Anti-IIa, unidades, dosis, usos.
Efectos adversos	Riesgo de hemorragias a cualquier nivel. A las dosis recomendadas, las dosis únicas de enoxaparina no afectan significativamente la agregación plaquetaria ni los tiempos de coagulación (PT o PTT). **Sistema nervioso central:** fiebre (5 a 8%), confusión, dolor. **Dermatológico:** eritema, hematomas. **Gastrointestinal:** Náusea (3%), diarrea. **Hematológico:** Hemorragia (5 a 13 %), trombocitopenia (2%), anemia hipocrómica (2%). **Hepático:** Incremento de ALT/AST **Local:** Hematoma en el sitio de inyección (9%), reacciones locales (irritación, dolor, equimosis, eritema) <1% (amenazan la vida). Reacciones alérgicas, reacción anafilactoide, placas eccematosas, hiperlipidemia, vasculitis cutánea, hipertrigliceridemia, placas eritematosas pruriginosas, púrpura, prurito, necrosis de la piel, trombocitosis, urticaria, rash, sangrado intracraneal o retroperitoneal, hematomas espinales o epidurales. Trombocitopenia o trombosis (en ocasiones con infarto del órgano, isquemia límbica, muerte). Trombosis de la válvula protésica han sido reportadas en mujeres en embarazo que reciben el medicamento como tromboprofilaxis.

3. USOS CLÍNICOS

Interacciones con medicamentos y alimentos

Medicamento	Tipo de interación
Agentes tromboembolíticos, anticoagulantes orales (warfarina), medicamentos que afectan la función plaquetaria (aspirina, NSAIDs, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel, y antagonistas IIb/IIIa).	Incrementan el riesgo de sangrado. La enoxaparina es continuada durante la iniciación de warfarina para asegurar la anticoagulación y proteger contra posible hipercoagulabilidad transitoria.
Algunas cefalosporinas y penicilinas.	Aumenta el riesgo de hemorragia por bloqueo de la agregación plaquetaria.
Etanol/Alimentos/Medicamentos homeopáticos (uña de gato, dong quai, matricaria, ajo, jengibre, ginkgo, trébol rojo, castaño de indias, té verde, ginseng).	Actividad antiplaquetaria adicional.

Recomendaciones o estrategias para mejorar la eficacia y seguridad en su utilización

Con el fin de minimizar el riesgo de sangrado debe tenerse especial cuidado en administrar el medicamento en los intervalos recomendados.

4. ASPECTOS CLÍNICOS PARA LA ADMINISTRACIÓN

Vías de administración	Subcutánea (SC)
Modo de administración	-Jeringa prellenada lista para su uso. -Aplicar al paciente acostado. -No expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección para evitar la pérdida de fármaco. -La administración debe alternarse entre la pared abdominal anterolateral o posterolateral izquierda y derecha. -Introducir verticalmente toda la aguja en un pliegue de la piel sostenido con cuidado entre los dedos pulgar e índice. -No soltar el pliegue de la piel hasta completar la inyección. -No masajear el sitio de la inyección después de la administración del fármaco.

5. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS TÉCNICOS Y DE CALIDAD DE ENOXAPARINA ®

PRUEBA	REQUERIMIENTOS	RESULTADO
Apariencia	Solución clara, incoloro o amarillo suave	Cumple
Identificaciones	forma un precipitado crema blanco	Conforme
	Máximo de absorción a 231 ± 2 nm.	231.9nm
	Da reacción de sodio	Conforme
	El peso molecular relativo esta en un rango entre 3800 y 5000	4340
	- El porcentaje de peso de cadenas inferiores el porcentaje de la masa de 2000 esta en un rango de 12% a 20%	17.3%
	- El porcentaje de peso de cadenas bajas entre 2000 y 8000 esta entre 68 a 82%	73.6%
	- El porcentaje de peso de cadenas altas están entre 8000 no más 18%	9.1%
Volumen de llenado	0.8 ml: 80 mg, 0.80 - 0.85 ml	0.80 - 0.85 ml
Claridad y color	Claridad: la solución es clara Color no más intensidad del color de las soluciones Y4 o BY4 (BP)	Conforme
Partículas subvisibles	≥ 10µm: no mas de 6000 por jeringa; ≥ 25 µm no mas de 600 por jeringa	≥ 10 µm 13 por jeringa ≥ 25 µm 1 por jeringa
Partículas visibles	≥ el material extraño podría no ser detectado en 20 jeringas o en pruebas simples, después de un periodo	No detectado
Densidad relativa	1.04 a 1.08 (20ºC)	1.05
Absorbacia específica	14.0 a 20.0	16.5
Contenido de sodio	11.3% a 13.5%	12.5%
PH	5.5 - 7.5	7.1

5. RESUMEN DE LOS PARÁMETROS TÉCNICOS Y DE CALIDAD DE ENOXAPARINA

PRUEBA	REQUERIMIENTOS	RESULTADO
Actividada de Antifactor Xa	9000 a 11000 anti-factor Xa IU/ml; muestra una potencia no menor que 90.0% y no mas de 110% de la potencia declarada en terminos de anti-factor Xa IU/m	10001 IU/ml 100.0 %
Radio de actividad de Antifactor Xa a actividad de Antifactor IIa	Entre 3.3 a 5.3	3.6
Contenido de sulfato libre	No mas de 0.12%	0.01%
Endotoxina bacterial	Menos de 0.01 IU/anti-FXa IU	<0.01 IU/anti-FX a IU
Esterilidad	Cumple con los requerimientos de esterilidad	CUMPLE

Referencia de análisis: especificación No. 03-6009 (edición 0013)

6. ESTUDIO CLÍNICO

Ucieklak et al. (2017). Biosimilar enoxaparin sodium versus the reference medicinal product Clexane – the results of the phase III comparative clinical trial in patients undergoing high venous thromboembolism (VTE) risk knee surgery. Narzadow Ruchu Ortop, 82(1), 51-57.

7. CONTROL DE CAMBIOS DOCUMENTAL F15-DT-000

NOMBRE DEL DOCUMENTO: ENOXAPARINA SÓDICA JERINGA PRELLENADA X 80 MG/0,8 ML.
VERSIÓN ACTUAL DEL DOCUMENTO V01

IDENTIFICACIÓN DE CAMBIOS		
Versión No	Naturaleza del cambio	Fecha de creación o modificación
01	Nuevo	02-2021
02	Separación de ficha por concentración	07-2021
03	Actualización registro sanitario, adición de la información de presentación caja x 10 jeringas prellenadas (código CUM, código de barras y dimensiones).	09/2021

Elaborado por Dirección Médica Leidis Miranda Benitez
Aprobado por Dirección Técnica Mónica María Gómez Valencia.

ENOXAPARINA Jeringa prellenada x 80 mg/0,8 ml.

Fecha actualización:
Septiembre de 2021

Fuentes bibliográficas:
Registro INVIMA, inserto, ficha técnica, estudios de calidad, estabilidad del producto, guías y protocolos de uso; especificaciones farmacopea, entre otros.

INFORMACIÓN PROPIEDAD DE LABORATORIOS DELTA S.A.S.
Este documento no debe ser reproducido o divulgado a otros sin previa autorización de LABORATORIOS DELTA S.A.S.
El usuario se hace responsable del adecuado uso de este documento conforme a la versión vigente.
2021 Laboratorios Delta S.A.S / Todos los derechos reservados.

Línea Nacional de Servicio al Cliente: 01 8000 413 765 Línea de atención: (57-4) 562 61 41 y (57-4) 334 40 33 ext. 106
delta@labdelta.com ***www.labdelta.com***

Fecha de generación del formato : 25/07/2023

Ficha técnica

Información válida a la fecha de expedición y puede cambiar acorde a las aprobaciones regulatorias que la agencia local expida

Unidad de Negocio	Sandoz
Código SAP	6370152
Código de Barra - EAN	7702635710059
Peso	56 g
Unidades Embalaje (cuantas cajas pequeñas vienen en caja grande)	90
Material Embalaje	Cartón
Nombre Comercial	Stalevo comprimidos con cubierta pelicular 200/50/200 mg
Principio	Carbidopa / Entacapona / Levodopa

Grupo Terapéutico - Clase Terapéutica

SISTEMA NERVIOSO ANTIPARKINSONIANOS AGENTES DOPAMINERGICOS DOPA Y DERIVADOS DE LA DOPAMINA

Concentración	200/50/200
Unidad de Medida	mg
Forma Farmacéutica	Tabletas recubiertas

Presentación Comercial

CAJA X FRASCO X 30 TABLETAS RECUBIERTAS

Configuración de presentación comercial	Envase de HDPE por 30 tabletas
Código CUM	019995528 01
Expediente	19995528
Registro Sanitario	INVIMA 2019M-0009103-R1
Fecha de Vencimiento	22/10/2024
Titular del Registro	Novartis Pharma AG
Vía de Administración	Oral
ATC	N04BA03
Vida Útil	36 meses
BPM	Orion Corporation, Espoo, Finlandia

Condiciones de Almacenamiento

NO CONSERVAR A UNA TEMPERATURA SUPERIOR A 30ºC

Refrigerado S/N	N

Temperatura	< 30°C
Material de Empaque	Caja plegadiza
Envase	Frasco
Material Envase	HDPE

Indicaciones

COMO ALTERNATIVO PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN AQUELLOS CASOS DE PACIENTES NO CONTROLADOS APROPIADAMENTE CON LEVODOPA MÁS CARBIDOPA O CONTROLADOS CON LEVODOPA, CARBIDOPA Y ENTACAPONA A LA CONCENTRACIÓN DISPONIBLE EN STALEVO.

Bioequivalencia S/N	No
Biológico - Biotecnológico	No
Dimensiones del Producto	5,6 x 10,3 x 5,5
Largo cm (Frente del producto)	5,6
Alto cm	10,3
Ancho cm (profundo)	5,5
Higroscópico Absorbe Humedad Ambiente	N
Fotosensible Degrada Luz	N
Termolábiles estar refrigerados / sensible a la temperatura	N
IUM	NA
Regulado	NO
POS No POS	POS
Alto Costo SN	NO


30 tabletas recubiertas
Stalevo®
Levodopa
Carbidopa
Entacapona
Vía Oral
NOVARTIS

RYAN	FICHA TÉCNICA Y SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS ADRENALINA 1mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	CÓDIGO	DTE-001-FT-001
		EDICIÓN	2
	PROCESO: DIRECCIÓN TÉCNICA	PÁGINA	1 DE 8

ELABORÓ:	REVISÓ:	APROBÓ:	FECHA DE EMISIÓN
J. Zapata			18-12-2023
COORDINADOR ASUNTOS REGULATORIOS	DIRECTOR TÉCNICO	DIRECTORA DE GARANTÍA DE CALIDAD	FECHA PRÓXIMA REVISIÓN
FECHA 18-12-2023	FECHA 18/12/2023	FECHA 18-12-2023	12-2026

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO ADRENALINA 1 mg / mL SOLUCIÓN INYECTABLE	2. CONCENTRACIÓN DE PRINCIPIO(S) ACTIVO(S): **Adrenalina : 1mg/mL** Cada ampolleta por 1 mL contiene ADRENALINA 1,0 mg
3. FORMA FARMACÉUTICA: Solución inyectable	4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa(IV) y/o Subcutánea(SC)
5. PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja de cartulina por 10, 25 y 100 ampolletas en vidrio ámbar tipo I por 1 mL pirograbada en color blanco o con Etiqueta Autoadhesiva e Inserto .	6. FAMILIA QUIMICA / CATEGORIA TERAPEUTICA: Catecolamina/Amina simpaticomimética/Estimulantes Cardiacos, Agentes Adrenérgicos y Dopaminérgicos.

7. DATOS CLINICOS

7.1 DOSIS, POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRAR EL MEDICAMENTO:

La posología y la vía de administración dependen del diagnóstico y la situación clínica de los pacientes. En situación de emergencia debe utilizarse una vía de absorción rápida.

Debe utilizarse la dosis menor que produzca alivio. Para el ataque de asma agudo las dosis bajas que se administren al principio son más eficaces que dosis mayores administradas después. En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo, en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento.

Ataques agudos de asma, reacciones alérgicas y shock anafiláctico

- La dosis usual para el tratamiento de los ataques agudos de asma y las reacciones alérgicas en adultos es de 0,3 - 0,5 mg (0,3 - 0,5 mL) por vía subcutánea. En caso de shock anafiláctico en casos muy graves y a nivel hospitalario, la vía IV. Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15 - 20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas. En situaciones graves se puede aumentar la dosis hasta 1 mg (1 mL).
- En pacientes ancianos las dosis indicadas son las mismas que para los adultos, aunque teniendo especial precaución.
- La dosis usual para los niños es 0,01 mg (0,01 mL) por kg de peso corporal por vía subcutánea hasta una dosis máxima de 0,5 mg (0,5 mL). Si es necesario, se puede repetir la administración a los 15 - 20 minutos y, posteriormente, a intervalos de 4 horas.

Paro cardiaco y reanimación cardiopulmonar

- En el tratamiento del paro cardiaco y la reanimación cardiopulmonar la dosis recomendada de adrenalina es de 1 mg por vía IV, que debe administrarse previa dilución en agua para inyección, solución de cloruro de sodio 0,9%, glucosa al 5% o glucosa 5% en solución de cloruro de sodio 0,9% a 1:10.000 y que puede ser repetida cada 3 - 5 minutos tantas veces como sea necesario.
- En niños la dosis estándar es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa, que puede repetirse cada 5 minutos si es preciso.

8. INDICACIONES

Broncodilatador, tratamiento shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad causadas por medicamentos y otros alérgenos.

9. CONTRAINDICACIONES ESPECIFICAS DEL PRODUCTO

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, hipersensibilidad a los simpaticomiméticos, hipertiroidismo, shock durante la anestesia con hidrocarburos halogenados o ciclopropano, pacientes con daño cerebral.

Administrese con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, arritmia o taquicardia, trastornos vasculares Oclusivos, hipertensión, anemias, angina de pecho, diabetes mellitus o glaucoma de ángulo cerrado.

Contiene Metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

10. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En pacientes con insuficiencia o dilatación cardiaca, insuficiencia coronaria y en la mayoría de los pacientes con arritmias cardiacas, ya que se aumentaría más la necesidad de oxígeno del miocardio.

El contenido de metabisulfito puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en pacientes asmáticos.

La administración de adrenalina requiere una estrecha monitorización cardiovascular y, si es posible, una monitorización electrocardiográfica.

Cualquier administración intravenosa de epinefrina puede causar alteraciones del ritmo ventricular con riesgo de fibrilación ventricular que a veces es letal, así como elevaciones de la presión arterial.

La administración de este medicamento debe realizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular y en pacientes con enfermedad cardiaca como angina de pecho o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y con dificultad urinaria debido a hipertrofia prostática.

El efecto hipokalémico de la epinefrina (adrenalina) puede verse potenciado por otros fármacos causantes de las pérdidas de potasio, como los corticosteroides, diuréticos, aminofilina o teofilina, por lo que es conveniente realizar controles periódicos. La hipokalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardiacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos.

En pacientes diabéticos deben vigilarse las dosis y tener especial precaución por las posibles reacciones adversas que puedan aparecer, sobre todo las relacionadas con alteraciones metabólicas.

Se recomienda especial precaución en pacientes ancianos por ser más propensos a los efectos adversos de este medicamento.

La administración repetida de inyecciones locales puede originar necrosis en el lugar de inyección debido a la vasoconstricción vascular. Los puntos de inyección deben alternarse.

No se debe aplicar la inyección intramuscular de este medicamento en los glúteos ya que producir gangrena gaseosa. Por sus propiedades vasoconstrictoras tampoco debe administrarse en zonas periféricas del organismo, como dedos de manos y pies ya que puede producir necrosis.

En los pacientes en que se usa frecuentemente la adrenalina (y demás simpaticomiméticos), por ejemplo en pacientes asmáticos, puede presentarse tolerancia con la consiguiente necesidad de aumentar las dosis para alcanzar el mismo efecto terapéutico, en casos avanzados puede llegarse a la resistencia o refractariedad a los efectos clínicos de este medicamento.

La epinefrina (adrenalina) es una sustancia que puede dar positivo en un control antidopaje, y cuya utilización se considera prohibida en competición. No obstante, se permite el uso de adrenalina cuando se administre asociada a anestésicos locales, o en preparados de uso local, como por ejemplo, por vía nasal u oftalmológica.

11. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes son trastornos cardiovasculares y del sistema nervioso, que se presentan hasta en un 10% de los pacientes.

Hay que tener en cuenta que la aparición y severidad de estas reacciones está en función de la vía de administración, siendo las vías subcutánea e intramuscular las de menor incidencia en comparación con las vías intravenosa e intracardiaca.

Frecuentes (≥1/100, <1/10)

Trastornos del sistema nervioso: miedo, ansiedad, cefalea pulsante, disnea, sudoración y náuseas, vómitos, temblores y mareos.

Trastornos cardiovasculares: taquicardia, palpitaciones, palidez, elevación (discreta) de la presión arterial. Estas manifestaciones no son graves y desaparecen con reposo, quietud y tranquilización del paciente.

Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)

Trastornos cardiovasculares: hipertensión arterial, que puede llevar a la hemorragia cerebral o a la insuficiencia cardiaca aguda con edema pulmonar, angina de pecho (incluso con las dosis comunes en pacientes con insuficiencia coronaria), arritmias ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular, que puede llegar a ser mortal.

También se ha observado en algunos casos dificultad en la micción, necrosis en el lugar de inyección, acidosis metabólica y fallo renal.

12. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS O DE OTRO GENERO:

Bloqueantes adrenérgicos:

Existe antagonismo con la adrenalina de manera que no deben administrarse conjuntamente, salvo en el caso de intoxicación por adrenalina. La administración concomitante de adrenalina y β-bloqueantes, como el propranolol, provoca una elevación de la presión arterial debido a la vasoconstricción, seguida de bradicardia refleja y, ocasionalmente, arritmias. El efecto broncodilatador también se inhibe. En cambio, tras la administración de β-bloqueantes cardioselectivos, como el metoprolol, la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca se modifican mínimamente. Dosis bajas de β- bloqueantes cardioselectivos no parecen interferir en la broncodilatación provocada por la adrenalina, aunque el efecto a dosis mayores no se ha establecido.

Las fenotiazinas bloquean los receptores alfa-adrenérgicos. La adrenalina no debe usarse para contrarrestar el colapso circulatorio o la hipotensión causada por las fenotiazinas; Una reversión de los efectos presores de la adrenalina puede provocar una disminución adicional de la presión arterial.

Anestésicos generales, como cloroformo, halotano o ciclopropano:

Estos anestésicos pueden sensibilizar el tejido miocárdico. Este aumento en la irritabilidad cardiaca puede resultar en la aparición de arritmias ventriculares, taquicardia y fibrilación ventricular.

Cardiotónicos:

La administración junto con los glucósidos digitálicos aumenta la posibilidad de aparición de arritmias ventriculares por suma de acciones. Además, la adrenalina tiene un efecto hipokalémico que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardiacas causadas por digoxina y otros glucósidos cardiotónicos.

Medicamentos que producen pérdida de potasio incluidos corticosteroides, diuréticos que disminuyen el potasio, aminofilina o teofilina:

Existe una potenciación del efecto hipokalémico de adrenalina por lo que se recomienda que los pacientes tengan monitorizadas sus concentraciones plasmáticas de potasio.

Antidepresivos:

Se refieren esencialmente a los antidepresivos tricíclicos, que disminuyen la recaptación de adrenalina en las terminaciones adrenérgicas, con intensa respuesta presora.

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT):

La adrenalina se metaboliza en una proporción importante con intervención de la enzima catecol-O- metiltransferasa o COMT. La asociación de adrenalina y un inhibidor de la COMT puede potenciar los efectos cronotrópicos y arritmogénicos de la adrenalina.

Guanitidina:

La combinación de guanitidina y adrenalina puede producir una severa reacción hipertensiva. Si es posible, debe evitarse su administración conjunta. Sin embargo, si se usan de forma concomitante, debe monitorizarse la presión arterial.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO):

La MAO metaboliza la adrenalina, inactivándola. Sin embargo, los IMAO no potencian de forma marcada los efectos de la adrenalina. A pesar de ello, no es aconsejable administrar conjuntamente inhibidores de la monoaminooxidasa y adrenalina.

Hipoglucemiantes:

Existe antagonismo con respecto a la adrenalina, que produce hiperglucemia, por lo que se requieren dosis mayores de insulina o de los hipoglucemiantes sintéticos.

Alteraciones de los resultados de las pruebas de laboratorio:

Se debe tener en cuenta que la epinefrina (adrenalina) puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas en sangre: aumento de glucosa, falso aumento en los valores de bilirrubina, aumento del colesterol, aumento del ácido láctico (en forma de lactato) y del ácido úrico (urato) – posiblemente por vasoconstricción eferente a nivel renal- y reducción de insulina. Aunque los incrementos en la concentración del ácido láctico son generalmente pequeños, sobredosis de adrenalina pueden estar asociadas con acidosis láctica. Por otra parte, la adrenalina se metaboliza en un 40% aproximadamente a ácido vanililmandélico, por lo que si se administra adrenalina la excreción urinaria de ácido vanililmandélico aumenta.

Tras la administración de adrenalina, la determinación en orina de catecolaminas también se verá alterada.

13. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUIMICA	SISTEMA ORGANICO	GRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO FARMACOLOGICO	SUBGRUPO QUIMICO
CO1CA24	EPINEFRINA	SISTEMA CARDIOVASCULAR	TERAPIA CARDIACA	ESTIMULANTES CARDIACOS	AGENTES ADRENERGICOS Y DOPAMINERGICOS

14. DATOS FARMACEUTICOS

14.1. MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

La Manufactura del producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación asépticas, procedimientos operativos e instructivos de fabricación, envase y empaque.

14.1.1. El producto es estable fisicoquímica y microbiológicamente durante su periodo de vida útil. (Dos años).

14.2. CONDICIONES DE MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE: Al producto debe manipularse como material frágil y delicado, debe ser embalado en cajas de cartón resistentes, no debe colocarse sobrepeso a las cajas.

14.3. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO (TEMPERATURA, HUMEDAD RELATIVA)

Consérvese a temperatura máxima de 30°C en su envase y ampolla original humedad relativa inferior a 80%.

14.4. TRATAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO:

Debe ser manejado como desecho peligroso, entregado a un tercero autorizado por La Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición.

La disposición de los residuos de los productos terminados provenientes de: **Medicamentos vencidos, Medicamentos próximos al vencimiento o Productos deteriorados o descontinuados**, se lleva a cabo a través de un tercero autorizado.

El tratamiento utilizado por la compañía contratada corresponde a Coincineración o Coprocesamiento; Este tratamiento consiste en la trituración mecánica de los residuos en molinos, donde pierden totalmente sus características y propiedades fisico químicas iniciales y se convierten en un residuo granulado.

Los residuos resultantes de este proceso son homogenizados y posteriormente ingresados en un horno de producción de cemento, estos residuos son tratados por tratamiento térmico a altas temperaturas (900-2.200°C) lo cual permite disponerlos de forma final y segura, sin generación de nuevos residuos ya que el proceso no deja cenizas, es amigable con el medio ambiente, disminuye la huella de carbono y también se asegura un riguroso control de calidad en cada fase del proceso, garantizando el cumplimiento de estándares internacionales de emisiones.

15. IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS:

15.1. RIESGOS PARA LA SALUD PRIMEROS AUXILIOS

- INHALACIÓN: El medicamento es una solución acuosa, por lo tanto, no debe existir riesgo, sin embargo, si alguna persona muestra sensibilidad debe ser trasladada a un sitio ventilado
- OJOS: Puede causar irritación. Lavar con abundante cantidad de agua
- PIEL: Puede causar irritación. Lavar con abundante agua
- INGESTIÓN: Puede causar irritación: Lavar la boca con abundante agua

Retirar del sitio de exposición: quitar la ropa contaminada: personas que desarrollan seria hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) deben recibir inmediata atención medica

15.2. PRIMEROS AUXILIOS

Retirar del sitio de exposición: quitar la ropa contaminada: personas que desarrollan seria hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) deben recibir inmediata atención médica.

15.3. TRATAMIENTO POR SOBREDOSIS:

El tratamiento por sobredosis es principalmente de apoyo, aunque la Epinefrina es rápidamente inactivada en el cuerpo. Los siguientes tratamientos pueden ser considerados:

A. Para las taquiarritmias, administrar un agente bloqueador beta-adrenérgico, use con precaución ya que estos pueden inducir broncoespasmos.
B. Monitorear el paciente periódicamente especialmente el estado cardiovascular.

15.4. MEDIDAS DE LUCHA CONTRAINCENDIOS

- MEDIOS DE EXTINCIÓN: Utilizar extintor multi-propósito
- RIESGOS DE EXPLOSIÓN Y FUEGO: Este material es considerado no combustible.
- PROCEDIMIENTO CONTRAINCENDIOS: Como todos los incendios evacuar al personal a un área segura. Ante la amenaza de fuego use equipo de respiración personal y ropa protectora.

15.5. ALMACENAMIENTO, DERRAMES Y MEDIDAS DE DISPOSICIÓN

- ALMACENAMIENTO: El producto debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C, humedad relativa inferior a 80%.
- RESPUESTA ANTE DERRAME: Utilizar protección respiratoria aprobada, guantes de caucho y ropa protectora. Recoger el material utilizando paños o toallas adsorbentes. Sitúe el material recolectado en un recipiente apropiadamente, identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacíos

15.6. PROTECCIÓN PERSONAL

PROTECCIÓN RESPIRATORIA: Utilizar mascara anti-vapores
VENTILACIÓN: Adecuada
GUANTES: Caucho
PROTECCIÓN PARA LOS OJOS: Gafas de seguridad
ROPA PROTECTORA: Adecuada para proteger la piel.

15.7. INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

- En estudios de toxicidad aguda realizados en ratones y ratas tras la administración intravenosa se alcanzaron valores de DL50 de 1.780 y 82 microgramos/kg, respectivamente. Por vía subcutánea, los valores obtenidos en ratones y ratas fueron de 11.100 y 8.300 microgramos/kg, respectivamente.
- En otro estudio de toxicidad con dosis repetidas en ratas y ratones, los signos clínicos observados relacionados con adrenalina incluían incremento de la frecuencia respiratoria, lesiones del epitelio respiratorio, atrofia uterina e incremento del peso de las glándulas adrenales, corazón e hígado. A los dos años, los pesos corporales medios y el índice de supervivencia eran similares para los animales tratados y el grupo control.
- De los efectos observados en diferentes estudios de toxicidad crónica en animales de experimentación podemos concluir que el sistema cardiovascular y los ojos son órganos diana en la toxicidad de adrenalina.
- Estudios de mutagenicidad y carcinogénesis han mostrado resultados negativos.

15.8. INFORMACIÓN SOBRE LA ECOLOGÍA

ECOTOXICIDAD: No se ha identificado estudios relevantes; sin embargo, evitar que el producto entre en contacto con el agua potable, aguas residuales y suelo.

16. FABRICANTE: LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA SAS	**17. VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO:** 2 AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN
18. FECHA DE VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO: 22-08-2028	**19. No. REGISTRO SANITARIO:** INVIMA 2023M-0012930-R2

CONTROL DE CAMBIOS

Versión Anterior	Fecha de Publicación de versión anterior	Cambios
N.A.	N.A.	• Creación de documento, remplaza la ficha técnica PRI-052-FT-001
1	10-11-2022	• En los numerales 14.3 y 15.5: se retira la información protegido de la luz y calor • En los numerales 18 y 19 se actualizan fecha de vencimiento y numero de registro sanitario respectivamente.

BIOSIDUS BIOSIDUS COLOMBIA S.A.	FICHA TÉCNICA	FT-COGH2-01
DEPARTAMENTO: GARANTÍA DE CALIDAD		Página 1 de 2
FICHA TÉCNICA PRODUCTO EPOYET® 2.000 UI		Vigencia: Feb/2021

1. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

EMPRESA:	DIRECCIÓN	CIUDAD	TELÉFONO	PAGINA WEB
BIOSIDUS COLOMBIA S.A.	Calle 90 #19-41 Of. 202	Bogotá	(571) 4659714	www.biosidus.com.ar

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN
Eritropoyetina Humana recombinante	Epoyet ® 2.000 UI	Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 2000UI	2.000 UI
FORMA FARMACÉUTICA	**DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**	**REGISTRO SANITARIO**	**VIGENCIA**
Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable	Epoyet 2000 UI, es un producto que contiene eritropoyetina humana recombinante, r-HuEPO como principio activo, una glicoproteína de 165 aminoácidos producida por la tecnología de ADN recombinante, obtenida de una línea celular de mamíferos genéticamente modificada bajo ingeniería.	INVIMA 2020M-006891-R2	13/10/2025

VIDA ÚTIL	MODALIDAD DE REGISTRO	CÓDIGO ATC (nivel IV)	DESCRIPCIÓN ATC	MEDICAMENTO CONTROLADO si/no	MEDICAMENTO ESENCIAL si/no	PBS si/no
2 años	Importar y vender	B03XA01	Antianémico. Estimulante de la eritropoyesis.	NO	SI	SI

3. PRESENTACIONES

PRESENTACIÓN	CANTIDAD POR UND MÍNIMA	CÓDIGO CUM	CÓDIGO DE BARRAS (GTIN-13)
Caja con 1 vial + 1 ampolla 2 ml + 1 jeringa descartable + 2 agujas descartables	1	55554-06	7795355998425
Caja con 5 Blister en PVC incoloro, con 5 viales de vidrio tipo I, con polvo liofilizado y 5 ampollas con 2 mL de diluyente (25 viales con polvo liofilizado para reconstituir y 25 ampollas con 2mL de diluyente)	25	55554-08	7795355998432

4. FABRICANTE

FABRICANTE
BIOSIDUS S.A.

5. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

TITULAR
BIOSIDUS S.A.

6. IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR

IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR
BIOSIDUS COLOMBIA S.A.S.

7. INFORMACIÓN ENVASE

TIPO DE MATERIAL	UNIDOSIS	DIMENSIONES	
		ALTURA TOTAL	DIAMETRO CUERPO
Vial en vidrio tipo I con polvo liofilizado	SI	37,5 – 38,5 mm	14,25 – 14,75 mm

8. INFORMACIÓN EMPAQUE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón Cartulina		Caja plegadiza		
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MÁXIMA DE EMPAQUE	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
Caja con 1 vial + 1 ampolla 2 ml + 1 jeringa descartable + 2 agujas descartables	1	157 mm	75 mm	25 mm
Caja con 5 Blister en PVC incoloro, con 5 viales de vidrio tipo I, con polvo liofilizado y 5 ampollas con 2 mL de diluyente (25 viales con polvo liofilizado para reconstituir y 25 ampollas con 2mL de diluyente)	25	158 mm	104 mm	100 mm

9. INFORMACIÓN DE EMBALAJE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL				
Cartón		Corrugado				
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MÁXIMA A EMBALAR	DIMENSIONES			PESO	
		LARGO	ANCHO	ALTO	NETO	BRUTO
Caja con 1 vial + 1 ampolla 2 ml + 1 jeringa descartable + 2 agujas descartables	180 Unds	34,5 cm	35 cm	56,5 cm	5,98 kg	7,2 kg
Caja con 5 Blister en PVC incoloro, con 5 viales de vidrio tipo I, con polvo liofilizado y 5 ampollas con 2 mL de diluyente (25 viales con polvo liofilizado para reconstituir y 25 ampollas con 2mL de diluyente)	30 Unds	34,5 cm	35 cm	56,5 cm	8,78 kg	10,5 kg

10. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

CONDICIONES DEL ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD DE USO
Almacenar a temperaturas inferiores a 30°c en su envase y empaque original.	Una vez reconstituido el producto, administrese inmediatamente

ELABORADO:		REVISADO:		APROBADO:	
	Gerente de AARR (CO)		Jefe de Logística (ARG)		Gerente General (CO)
FECHA:	02-02-2021	FECHA:	03 - 02 - 2021	FECHA:	24-02.2021

Ficha Técnica de Medicamentos

ERITROMAX® - Eritropoyetina 4.000 U.I. Polvo Liofilizado + Solvente



Descripción General del Medicamento

Principio Activo y Concentración	Eritropoyetina Recombinante Humana 4.000 U.I.
Forma Farmacéutica	Polvo liofilizado para reconstituir a Solución Inyectable
Vías de Administración	Intravenosa /Subcutánea
Fabricante	Blau Farmacéutica S.A., Sao Paulo - Brasil
Registro Sanitario Invima	INVIMA 2019M-0007236-R1
Vigencia del Registro Sanitario	Acorde al Decreto 1474 de 2023
Modalidad del Registro Sanitario	Importar y vender
Presentación Comercial	Caja x 12 frascos ampolla de vidrio tipo I con polvo liofilizado + 12 ampollas de solvente x 1 mL
ATC	B03XA01
Plan de Beneficios en Salud	Si
Vida Útil	24 meses
Código CUM	19978668-05
Código IUM	N/A
Código de Barras	78960146907987

Indicaciones

Este medicamento está indicado para:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica.
- Anemia debida a zidovudina en pacientes con HIV
- Anemia debida a quimioterapia en pacientes con cáncer
- Reducción de transfusión alogénica

Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

Contraindicaciones:

- Hipertensión no controlada.
- Aplasia de células rojas asociadas a eritropoyetina o sus análogos.
- Hipersensibilidad a eritropoyetina

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos. si ocurrieran encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con Eritromax® deberá ser interrumpido. luego de controlada la hipertensión, y si fuera recomendada la continuación del tratamiento con eritropoyetina, su administración deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./kg, tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. si la hipertensión permaneciera bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores entre 10-12 g/dl. no se recomienda su uso en anemias intensas que requieren de corrección del volumen globular. el tratamiento debe ser individualizado y utilizar la dosis más baja de este medicamento para reducir la necesidad de trasfusiones de glóbulos rojos en este tipo de pacientes con el fin de evitar el aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves.

Precauciones:

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. durante el tratamiento con Eritromax®, debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. las plaquetas pueden crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. si la presión arterial comenzara a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo. los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea. durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dl. una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina.

Lista de Excipientes

Albumina Humana, Glicina, Fosfato de Sódio Monobásico Anhidro, Fosfato de Sódio Dibásico Anhidro.

Envase de Producto

Tipo	Frasco ampolla
Material	Vidrio tipo I incoloro
Cantidad Contenida	4.000 U.I

Empaque de Producto

Tipo	Caja plegadiza
Material	Cartón
Cantidad Contenida	Caja x 12 frascos ampolla de vidrio tipo I con polvo liofilizado + 12 ampollas de solvente x 1 mL
Dimensiones	Alto: 72 mm Largo: 120 mm Ancho: 65 mm

Embalaje de Producto

Tipo	Caja
Material	Cartón corrugado
Cantidad Contenida	Acorde a solicitud del cliente

Condiciones de Almacenamiento y Vida útil

Conservar en su envase y empaque original a una temperatura no mayor a 30°C. La vida útil del medicamento es de 24 meses a partir de la fecha de fabricación. Una vez abierto debe ser utilizado inmediatamente.

Recomendaciones de Preparación y Conservación

A continuación, siga las condiciones de reconstitución del producto:

Estabilidad después de Reconstitución			
Estabilidad	**Temperatura**	**Diluente**	**Observaciones**
7 días	Entre 2-8°C	Agua Estéril para Inyección	Aguardar la completa disolución del liofilizado, agitando despacio, hasta que como resultado de una solución incolora
7 días	Inferior a 30°C	Agua Estéril para Inyección	

Desde un punto de vista microbiológico, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su empleo son responsabilidad del profesional de salud.

Condición de Venta

Venta bajo fórmula médica.

Toxicidad

En estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa, se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea. La fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodiálisis que fueron tratados con

epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa. Epoetina alfa no induce mutaciones génicas bacterianas (prueba de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamífero o micronúcleos de ratón, ni mutaciones génicas en el locus HGPRT.

Recomendaciones Adicionales

No usar si la fecha de vencimiento ha expirado o si presenta algún cambio en sus características físicas.

Nota: El producto conserva sus características físicas, químicas y de acción terapéutica dentro de los rangos establecidos, si se conserva en las condiciones indicadas.

Farmacovigilancia - Notificación de Sospechas a Eventos Adversos

Para proteger la salud de los pacientes y alcanzar la detección temprana de reacciones y eventos adversos relacionados a nuestros productos, Blau Farmacéutica cuenta con un Programa de Farmacovigilancia estandarizado que nos permite detectar, evaluar, entender y prevenir los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con el uso de los medicamentos.

Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de eventos adversos a través del correo farmacovigilancia.co@blau.com ó comunicarse al PBX: +57 (601) 742 00 10 con el fin de realizar el análisis respectivo de los casos, que nos permitirán establecer estrategias para la minimización del riesgo en el uso de nuestros medicamentos.

ESCILOM® 20 MG ESCILOM® 10 MG

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

(Escitalopram)

COMPOSICIÓN: **Cada** TABLETA de ESCILOM®10 contiene escitalopram 10 mg, excipientes c.s. TABLETA de ESCILOM®20 contiene escitalopram 20 mg,
INDICACIONES: Antidepresivo y trastorno de pánico. Trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
FORMA FARMACÉUTICA: Tableta.
DOSIFICACIÓN: Escitalopram se administra como una sola dosis oral y puede tomarse con o sin alimento. **Suspensión del tratamiento**: Debe evitarse la suspensión abrupta. Al suspender el tratamiento con escitalopram, la dosis debe reducirse gradualmente en un periodo de al menos una a dos semanas para reducir el riesgo de síntomas de abstinencia. Si ocurren síntomas intolerables después de disminuir la dosis o de suspender el tratamiento, entonces debe considerarse reiniciar la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis, pero de manera más gradual. No se ha demostrado la seguridad de las dosis diarias por arriba de 20 mg. Adultos: Depresión mayor: La dosis recomendada es de 10 mg (una tableta de 10 mg). Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 20 mg diarios. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener una respuesta antidepresiva. Después de que los síntomas se resuelven, se requiere tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta. Trastorno de pánico con o sin agorafobia: Una dosis inicial de 5 mg se recomienda para la primera semana antes de aumentar la dosis a 10 mg al día. La dosis puede aumentarse más, hasta un máximo de 20 mg al día, dependiendo de la respuesta individual del paciente. La máxima eficacia se alcanza después de aproximadamente 3 meses. El tratamiento dura varios meses. Trastorno de ansiedad social (fobia social): La dosis usual es de 10 mg una vez al día. Usualmente se necesitan de 2-4 semanas para obtener alivio de los síntomas. Posteriormente, dependiendo de la respuesta de cada paciente, la dosis puede disminuirse a 5 mg o aumentarse a un máximo de 20 mg diarios. El trastorno de ansiedad social es una enfermedad de evolución crónica, y se recomienda tratamiento durante 12 semanas para consolidar la respuesta. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado por 6 meses, y debe considerarse de manera individual para prevenir recidiva; los beneficios del tratamiento deben re-evaluarse a intervalos regulares. El trastorno de ansiedad social es una terminología de diagnóstico bien definida que no debe ser confundida con timidez excesiva. La farmacoterapia solo está indicada si el trastorno interfiere significativamente con las actividades profesionales y sociales. No se ha evaluado la importancia de este tratamiento en comparación con la terapia cognitivo-conductual. La farmacoterapia es parte de una estrategia terapéutica integral. Trastorno de ansiedad generalizada: La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con respuesta ha sido estudiado durante al menos 6 meses en pacientes que reciben 20 mg diariamente. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares. Trastorno obsesivo-compulsivo: La dosis inicial es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg diarios. Como el trastorno obsesivo-compulsivo es una enfermedad crónica, los pacientes deberán ser tratados por un periodo suficiente para asegurar que están libres de síntomas. Los beneficios del tratamiento y la dosis deben re-evaluarse a intervalos regulares. Niños: Escitalopram no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Ancianos: La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg al día. La eficacia de escitalopram en el trastorno de ansiedad social no ha sido estudiada en pacientes ancianos. Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con función renal severamente reducida (CLCr menor a 30 mL/min). Insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios para las dos primeras semanas de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderado. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. Se recomienda precaución y extremo cuidado en el ajuste de dosis en pacientes con función hepática severamente reducida. Metabolizadores lentos: Para pacientes que se sabe son metabolizadores lentos con respecto a CYP2C19, se recomienda una dosis inicial de 5 mg durante las primeras dos semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg diarios. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día.
CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a escitalopram o a cualquiera de los excipientes, tratamiento concomitante con inhibidores no selectivos irreversibles de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO), tratamiento concomitante con inhibidores reversibles de la MAO-A (p.ej., moclobemida), o con el inhibidor no selectivo reversible de la MAO linezolida. Escitalopram no debe utilizarse en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o síndrome congénito de QT prolongado. Tratamiento concomitante con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT. Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Embarazo y lactancia. Embarazo: escitalopram no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario, y solo después de haber considerado cuidadosamente el riesgo/beneficio. Lactancia: se espera que escitalopram se excrete en la leche humana. En consecuencia, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES: las siguientes advertencias y precauciones especiales aplican a la clase terapéutica de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs). Ansiedad paradójica: algunos pacientes con trastorno de pánico pueden experimentar síntomas incrementados de ansiedad al inicio del tratamiento con antidepresivos. Esta reacción paradójica usualmente se desvanece en un plazo de dos semanas durante el tratamiento continuo. Se recomienda una dosis de inicio baja para reducir la probabilidad de un efecto ansiogénico. Convulsiones/epilepsia: escitalopram deberá ser suspendido si cualquier paciente desarrolla convulsiones por primera vez, o si existe un incremento en la frecuencia de las crisis (en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia). Se deberán evitar los SSRIs en pacientes con epilepsia inestable, y los pacientes con epilepsia controlada deberán ser monitoreados muy de cerca. Manía: los SSRIs se deberán usar con cuidado en pacientes con un historial de manía/hipomanía. Los SSRIs se deberán descontinuar en cualquier paciente que entre en un fase maníaca. Diabetes: en pacientes con diabetes, el tratamiento con un SSRI puede alterar el control glucémico (hipoglucemia o hiperglucemia). Puede ser necesario ajustar la dosis de insulina y/o de los hipoglucémicos orales. Uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad: escitalopram no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos relacionados con suicidio (intentos de suicidio e ideación suicida), y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista, y reacción de ira), se observaron con mayor frecuencia en niños y adolescentes tratados con antidepresivos. Si, con base en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar al paciente, éste debe ser monitoreado cuidadosamente vigilando la aparición de síntomas suicidas. Además, no existen datos en niños y adolescentes acerca de la seguridad a largo plazo concernientes al crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y del comportamiento. Suicidio/ideación suicida o empeoramiento clínico: la depresión se asocia con mayor riesgo de ideación suicida, autoagresión y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. Debido a que puede no presentarse mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación. Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe escitalopram, también pueden asociarse con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser comórbidas con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben observarse las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor. Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiban algún grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de ideación suicida o de intentos suicidas, y por lo tanto deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento. Un meta-análisis de estudios clínicos comparativos con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con fármacos antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad. El tratamiento con el fármaco debe estar acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de realizar cambios de dosis. Debe alertarse a los pacientes (y a sus cuidadores) acerca de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o ideación suicida, y cambios inusuales del comportamiento, y si alguno de estos síntomas se presenta, debe buscarse atención médica inmediatamente. Acatisia/inquietud psicomotora: el uso de SSRI/SNRI se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente molesta o estresante, y la necesidad de moverse continuamente, acompañada de incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial. Hiponatremia: en rara ocasión, se ha reportado hiponatremia, probablemente por secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) con el uso de SSRI, y generalmente se resuelve al suspender el tratamiento. Debe tenerse precaución en

pacientes en riesgo, como ancianos, pacientes cirróticos, o pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que se sabe que causan hiponatremia. Hemorragia: se han presentado reportes de anomalías de sangrado cutáneo, tales como equimosis y púrpura, con SSRI. Se recomienda precaución en pacientes que estén tomando SSRI, particularmente con el uso concomitante de anticoagulantes orales, con productos medicinales que se sabe que afectan la función plaquetaria (p.ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, ácido acetilsalicílico y productos medicinales anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), ticlopidina y dipiridamol), así como en pacientes con tendencia conocida al sangrado ECT (tratamiento de electrochoque): existe poca experiencia clínica con la administración concurrente de SSRI y ECT, por lo que se recomienda precaución. Síndrome serotoninérgico: se recomienda precaución si escitalopram se utiliza de manera concomitante con productos medicinales con efectos serotoninérgicos tales como sumatriptan u otros triptanos, tramadol y triptófano. En casos raros, se ha reportado síndrome serotoninérgico en pacientes que utilizan SSRI de manera concomitante con productos medicinales serotoninérgicos. Una combinación de síntomas, tales como agitación, temblor, mioclono e hipertermia, pueden indicar el desarrollo de esta enfermedad. Si esto ocurre, el tratamiento con el SSRI y con el producto medicinal serotoninérgico debe suspenderse de inmediato, y debe iniciarse tratamiento sintomático. Síntomas de abstinencia observados al suspender el tratamiento: los síntomas de abstinencia al suspender el tratamiento son comunes, particularmente si la suspensión es abrupta. El riesgo de síntomas de abstinencia depende de varios factores, incluyendo la duración y dosis del tratamiento, y la tasa de reducción de la dosis. Los mareos, trastornos sensoriales (incluidas parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (incluido insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náusea y/o vómitos, temblores, confusión, sudoración, dolor de cabeza, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales son las reacciones reportadas con mayor frecuencia. Generalmente estos síntomas son de leves a moderados, sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad severa. Usualmente ocurren en los primeros días después de suspender el tratamiento, pero han existido reportes muy raros de dichos síntomas en pacientes que han omitido una dosis de manera inadvertida. Generalmente, estos síntomas son auto limitantes y usualmente se resuelven en el lapso de 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2-3 meses o más). Por lo tanto, se aconseja que cuando se desee suspender el tratamiento, escitalopram se disminuya gradualmente en un periodo de varias semanas o meses, de acuerdo con las necesidades del paciente. Cardiopatía coronaria: debido a la poca experiencia clínica, se recomienda precaución en pacientes con cardiopatía coronaria. Prolongación del intervalo QT: escitalopram ha demostrado causar una prolongación dependiente de la dosis en el intervalo QT. Escitalopram no debe ser prescrito a dosis superiores a 20 mg por día. Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluida *torsade de pointes*, han sido reportados durante el periodo de post-comercialización, predominantemente en pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o con prolongación preexistente del intervalo QT u otras enfermedades cardiacas. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, predisposición a hipopotasemia o hipomagnesemia debido a una enfermedad concomitante o drogas, están en mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes. Se recomienda precaución en pacientes con bradicardia significativa; o en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca sin compensar. Los trastornos de electrolitos tales como hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias maligna; por lo tanto, la hipopotasemia o hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de escitalopram. Los electrolitos deben ser controlados clínicamente. Si los pacientes con enfermedad cardiaca estable son tratados, se deberá considerar una revisión del EKG antes de iniciar el tratamiento. Si ocurren signos de arritmia cardiaca durante el tratamiento con escitalopram, el tratamiento debe retirarse y se debe hacer un EKG. Considere la posibilidad de electrocardiogramas más frecuentes (EKG) de seguimiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes sobre los medicamentos concomitantes que prolongues el intervalo QT. Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de frecuencia cardiaca o ritmo anormal mientras está tomando escitalopram. 20 mg por día es la dosis máxima recomendada para pacientes con insuficiencia hepática, que son mayores de 60 años de edad, que son metabolizadores pobres CYP2c19, o que están tomando concomitantemente cimetidina, debido a que estos factores hacen que se eleven los niveles de escitalopram en sangre, aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT y torsade de pointes. Hierba de San Juan: el uso concomitante de SSRIs y remedios herbolarios que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede resultar en una incidencia mayor de reacciones adversas. Posible interacción con cocaína. Incremento del riesgo de presentar síndrome serotoninérgico con el uso concomitante con drogas ilegales como cocaína. Los pacientes deben informar al profesional de la salud si se presentan al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), temblor, diarrea y fiebre. Se debe vigilar si el paciente presenta al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, cambios del estado mental (confusión, hipomanía), mioclonía, temblor, hiperreflexia, ataxia, diarrea y fiebre.

INTERACCIONES Combinaciones contraindicadas: IMAO no selectivos irreversibles. Se han comunicado casos de reacciones graves en pacientes que recibieron un ISRS en combinación con un inhibidor de la monoaminooxidasa (IMAO) irreversible y en pacientes que han suspendido recientemente el tratamiento con ISRS y han iniciado ese tratamiento con IMAO . En algunos casos, el paciente sufrió un síndrome de la serotonina. Escitalopram está contraindicado en combinación con IMAO no selectivos e irreversibles. Escitalopram puede iniciarse 14 días después de suspender el tratamiento con un IMAO irreversible. Deben pasar al menos 7 días después de suspender el tratamiento con escitalopram, antes de comenzar un IMAO no selectivo e irreversible. Inhibidor de la MAO-A selectivo y reversible (moclobemida) Debido al riesgo de síndrome de la serotonina, está contraindicada la combinación de escitalopram con un inhibidor de la MAO-A, como la moclobemida . Si es necesaria la combinación, debe iniciarse a la dosis mínima recomendada y reforzarse la vigilancia clínica. Inhibidor de la MAO no selectivo y reversible (linezolid) El antibiótico linezolid es un inhibidor no selectivo y reversible de la MAO y no debe administrarse a pacientes tratados con escitalopram. Si la combinación resulta necesaria, debe administrare a dosis mínimas y bajo una estrecha vigilancia clínica. Inhibidor de la MAO-B selectivo e irreversible (selegilina) En combinación con la selegilina (inhibidor irreversible de la MAO-B), se requiere precaución debido al riesgo de sufrir síndrome de la serotonina. Se han administrado dosis de selegilina de hasta 10 mg/día de forma segura concomitantemente con citalopram racémico. Prolongación del intervalo QT: no se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con escitalopram combinado con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y estos medicamentos. Consecuentemente, no se recomienda administrar escitalopram junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QT, como los antiarrítmicos Clase IA y III, antipsicóticos (p. ej. derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, algunos agentes antimicrobianos (p. ej. esparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento antimalaria particularmente halofantrina) y algunos antihistamínicos (astemizol, mizolastina). Combinaciones que requieren precauciones de empleo: Medicamentos serotoninérgicos La administración conjunta con medicamentos serotoninérgicos (p.ej., tramadol, sumatriptán y otros triptanes) puede producir síndrome de la serotonina. Medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Los ISRS pueden reducir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución al utilizar de forma concomitante otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (p.ej., antidepresivos (tricíclicos, ISRS), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas) mefloquina, bupropión y tramadol). Litio, triptófano Ha habido informes de potenciación de los efectos cuando se administraron ISRS junto con litio o triptofano; por tanto, el uso concomitante de ISRS con estos medicamentos debe realizarse con precaución. Hierba de San Juan El uso concomitante de ISRS y plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede producir un aumento de la incidencia de reacciones adversas. Hemorragias Puede producirse una alteración de los efectos anticoagulantes cuando se combina escitalopram con anticoagulantes orales. En los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante oral se vigilará atentamente la coagulación cuando se inicie o se suspenda el escitalopram. El uso concomitante de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede incrementar la tendencia a las hemorragias . Alcohol No se esperan interacciones farmacodinámicas ni farmacocinéticas entre escitalopram y el alcohol. Sin embargo, igual que con otros medicamentos psicotrópicos, no se aconseja la combinación con alcohol. Medicamentos que producen hipocalemia/hipomagnesemia: se recomienda precaución ante el uso concominamte de medicamentos que producen hipocalemia/ hipomagnesemia ya que estas alteraciones aumentan el riesgo de arritmias malignas. Influencia de otros medicamentos en farmacocinética de escitalopram El metabolismo de escitalopram está mediado principalmente por CYP2C19. CYP3A4 y CYP2D6 también pueden contribuir al metabolismo, aunque en menor medida. El metabolismo del metabolito principal S- DCT (escitalopram desmetilado) parece estar catalizado parcialmente por CYP2D6. La administración concomitante de escitalopram con omeprazol 30 mg una vez al día (un inhibidor de CYP2C19) produjo un aumento moderado (aproximadamente un 50%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram. La administración concomitante de escitalopram con 400 mg de cimetidina dos veces al día (inhibidor enzimático general, moderadamente potente) provocó un aumento moderado (aproximadamente del 70%) en las concentraciones plasmáticas de escitalopram. Se recomienda precaución cuando el escitalopram se administra concomitantemente con cimetidina. Puede justificarse un ajuste de la dosis. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con inhibidores de la CYP2C19 (e.j. omeprazol, esomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina o cimetidina). Puede ser necesario reducir la dosis de escitalopram según la monitorización de efectos adversos durante el tratamiento concomitante. Influencia de escitalopram en la farmacocinética de otros medicamentos Escitalopram es un inhibidor de la enzima CYP2D6. Se recomienda precaución cuando se administre escitalopram conjuntamente con medicamentos que se metabolicen principalmente por esta enzima y que tengan un estrecho índice terapéutico, p.ej., flecainida, propafenona y metoprolol (cuando se utilizan en insuficiencia cardíaca) o algunos medicamentos de acción en el SNC que se metabolizan principalmente por CYP2D6, p.ej., antidepresivos como desipramina, clomipramina y nortriptilina o antipsicóticos como risperidona, tioridazina y haloperidol. Puede estar justificado el ajuste de la dosis. La administración concomitante con desipramina o metoprolol produjo en ambos casos un aumento del doble en

los niveles plasmáticos de estos dos sustratos de CYP2D6. Los estudios in vitro han demostrado que el escitalopram también puede producir una débil inhibición de CYP2C19. Se recomienda precaución con el uso concomitante de medicamentos metabolizados por el CYP2C19.

EFECTOS SECUNDARIOS: Las reacciones adversas son más frecuentes durante la primera o segunda semana de tratamiento y normalmente su intensidad y frecuencia disminuyen al continuar el tratamiento. A continuación, se listan las reacciones adversas conocidas de los ISRS y también notificadas con escitalopram, bien en estudios clínicos controlados vs. placebo o como episodios espontáneos pos-comercialización por clasificación de órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias están tomadas de estudios clínicos; no están corregidas para placebo. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocidas**
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Reducción de peso		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	Bradicardia	Electrocardiograma QT prolongado. Arritmia ventricular incluida *torsade de pointes*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					Trombocitopenia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Insomnio, somnolencia, vértigo, parestesias, temblores	Alteraciones del gusto, trastornos del sueño, síncope	Síndrome de la serotonina	Discinesia, trastorno del movimiento, convulsión, inquietud psicomotora, acatisia[1]
Trastornos oculares			Midriasis, trastornos visuales		
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Sinusitis, bostezos	Epistaxis		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, estreñimiento, vómitos, sequedad de boca	Hemorragias gastrointestinales (incluidas las hemorragias rectales)		
Trastornos renales y urinarios					Retención urinaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Aumento de la sudoración	Urticaria, alopecia, eczema, prurito		Equimosis, angioedema
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia				
Trastornos endocrinos					Secreción de ADH insuficiente
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Reducción del apetito, aumento del apetito			Hiponatremia, anorexia1
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, pirexia	Edema		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica	
Trastornos hepatobiliares					Hepatitis, anomalías en la pruebas de función hepática
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hombres: trastorno de la eyaculación, impotencia	Mujeres: metrorragia, menorragia		Galactorrea Hombres: priapismo
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad, inquietud, sueños anómalos Mujeres y hombres: reducción de la libido Mujeres: anorgasmia	Bruxismo, agitación, nerviosismo, ataque de pánico, estado de confusión	Agresión, despersonalización, alucinaciones	Manía, ideas suicidas[1]

1 Estos acontecimientos se han notificado para la clase terapéutica de los ISRSs

2 Se han notificado casos de ideas suicidas y conductas suicidas durante el tratamiento con escitalopram o poco después de la interrupción del tratamiento.

Prolongación del intervalo QT: Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular, incluida torsade de pointes durante el período de postcomercialización, predominantemente en los pacientes de sexo femenino, con hipopotasemia o prolongación preexistente del intervalo QT, u otras enfermedades cardíacas. **Efectos de clase:** Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 años de edad y mayores, muestran un mayor riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben SSRI y ATC. El mecanismo que conduce a este riesgo es desconocido **Síntomas de suspensión observados al interrumpir el tratamiento**: La interrupción de los ISRS (especialmente cuando es repentina) normalmente provoca síntomas de suspensión. Las reacciones notificadas con más frecuencia son vértigo, trastornos sensoriales (como parestesias y sensaciones de choque eléctrico), trastornos del sueño (como insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas o vómitos, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea, palpitaciones, inestabilidad emocional, irritabilidad y trastornos visuales. Estos episodios suelen ser leves o moderados y remiten de forma espontánea; sin embargo, en algunos pacientes puede ser graves o prolongados. Por tanto, se aconseja que cuando ya no sea necesario el tratamiento con escitalopram, se lleve a cabo una interrupción gradual reduciendo progresivamente la dosis

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS: El escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT), que presenta una alta afinidad por el lugar de unión primario. También se une a un lugar alostérico en el transportador de serotonina, con una afinidad 1000 veces menor. El escitalopram tiene poca o ninguna afinidad por una serie de receptores, como los receptores 5-HT1A, 5- HT2, DA D1 y D2, adrenorreceptores α1, α2, ß, H1 de la histamina, colinérgicos de muscarina, benzodiazepina y receptores opioides. La inhibición de la recaptación de 5-HT es el único posible mecanismo de acción que explica los efectos farmacológicos y clínicos del

escitalopram. Escitalopram mostró una rápida asociación y disociación con el receptor 5-HT3. Este hallazgo se traduce como una acción más rápida del escitalopram para el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor frente a otros ISRS. Debido a que los receptores 5-HT3 se encuentran en terminales presinápticas para modular la liberación de neurotransmisores, un efecto inhibidor de escitalopram sobre el receptor 5-HT3 presináptico modula la liberación de 5-HT de terminales sinápticos. A diferencia de otros inhibidores de la recaptación de serotonina, el escitalopram se une a dos sitios en el transportador de serotonina. Esta característica farmacológica, se traduce en mayor inhibición de la recaptación de serotonina.

CONDICIONES DE COMERCIALIZACION: Venta bajo fórmula médica

PRESENTACIONES: ESCILOM® 10 mg – ESCILOM® 20 mg. Caja por 30 **tabletas**. Reg. San. INVIMA 2021M-0020342.

NOVAMED S.A.S

Calidad e Innovación

Preparó	Revisó	Aprobó	Número anexos: N.A
Firma: D. Beltrán	Firma: P/P F. Gutiérrez	Firma: J. Velasquez	Documento(s) Invalidado(s): 16-FT-018-02
Nombre: Dayana Beltrán	Nombre: Sindy Jiménez	Nombre: Juvenal Velásquez	Fecha validez: 17-11-2023
Cargo: Analista de Asuntos Regulatorios y Farmacovigilancia.	Cargo: Gerente de Calidad	Cargo: Gerente de Planta-Director Técnico	Fecha vigencia o próxima revisión: 17-11-2026
Fecha: 03-11-2023	Fecha: 03-11-23	Fecha: 03-11-2023	

1. **NOMBRE DE PRODUCTO:** ESOMEPRAZOL CÁPSULAS 20 mg.
2. **NOMBRE GENÉRICO:** Esomeprazol.
3. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula dura.
4. **VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral.
5. **COMPOSICIÓN:** Cada cápsula contiene 234 mg de pellets (de esomeprazol magnésico trihidrato al 9.14% equivalentes a esomeprazol magnésico 8,5%) que corresponden a esomeprazol base.
6. **PRESENTACIÓN:**

   Caja x 15 cápsulas
   Caja x 30 cápsulas
   Caja x 300 cápsulas
7. **INDICACIÓN:** Reflujo gastroesofágico (RGE), tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada, tratamiento sintomático del reflujo gastroesofágico. En combinación con un régimen terapéutico antibacteriano adecuado para erradicar *Helicobacter pylori* y para: cicatrización de la úlcera duodenal asociada con *Helicobacter pylori*; prevención de recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con *Helicobacter pylori*. tratamiento del síndrome de zollinger-ellison mantenimiento de la hemostasia y prevención de recidivas hemorrágicas de úlceras gástricas o duodenales después del tratamiento con esomeprazol para infusión.

IMPRESIONES O COPIAS SIN CONTROL DEL DEPARTAMENTO DE CALIDAD NO SON OFICIALES
Este documento es propiedad de Farmacol Chinoin S.A.S y es para su uso interno exclusivamente

COPIA AUTORIZADA

8. PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Embarazo y lactancia, posibilidad de úlcera de origen maligno. Los pacientes tratados con (inhibidor de la bomba de protones) durante periodos prolongados de tiempo tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia) la cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas como espasmos musculares temblores o convulsiones; en los niños, las tasas anormales del corazón pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimiento. evítese el consumo concomitante con medicamentos como furosemida, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida, indapamida y metolazona. el (inhibidor de la bomba de protones) puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian a casos muy infrecuentes de una reacción conocida como lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), esta reacción se caracteriza por lesiones eritematosas en zonas expuestas al sol acompañadas de artralgias. en caso de presentarse, se debe solicitar atención médica y considerar la interrupción del tratamiento con (nombre del medicamento). la aparición de LECS con el tratamiento de IBP previo, puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura inferior a 30 °C en su envase y empaque original.

10. REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2023M-0015160-R1.

11. FABRICANTE, SEMILABORADO (SI APLICA), COMERCIALIZADO:

Fabricado por: FARMACOL CHINOIN S.A.S.

Comercializado por: FARMACOL CHINOIN S.A.S.

IMPRESIONES O COPIAS SIN CONTROL DEL DEPARTAMENTO DE CALIDAD NO SON OFICIALES
Este documento es propiedad de Farmacol Chinoin S.A.S y es para su uso interno exclusivamente

COPIA AUTORIZADA

12. HISTÓRICO DE CAMBIOS:

VERSIÓN	FECHA	CAMBIOS REALIZADOS	MOTIVO	REALIZADO POR	FECHA MODIFICACIÓN
N.A	N.A	Creación del documento.	Paso de Aseguramiento de Calidad al area de Asuntos Regulatorios y Farmacovigilancia.	Dayana Beltrán	30-03-2023
01	05-04-2023	Actualización de registro sanitario.	Soporte al control de cambios CC-36-23.	Dayana Beltrán	22-09-2023
02	05-10-2023	Se cambia el registro sanitario, ya que por error se digito el registro sanitario de otro producto.	Corrección de registro sanitario	Dayana Beltrán	02-11-2023

IMPRESIONES O COPIAS SIN CONTROL DEL DEPARTAMENTO DE CALIDAD NO SON OFICIALES
Este documento es propiedad de Farmacol Chinoin S.A.S y es para su uso interno exclusivamente

COPIA AUTORIZADA

PROCAPS	**PROCAPS S.A.** **INFORMACION TECNICA PRODUCTO** **PORTAFOLIO DE MEDICAMENTOS**	**Fecha Actualización:** 18-feb-2020 **Producto Activo**

1. DESCRIPCION GENERAL

MATERIAL No.	DIVISION	POS / NO POS	REGULADO	APLICA IVA
300006363	COLMED	SI	NO	0%

DESCRIPCION	NOMBRE GENERICO
Esomeprazol 40 mg Tableta Recubierta	**ESOMEPRAZOL 40 mg INST TAB CJA x 100 UND COLMED**

CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	UNIDAD DE MEDIDA
40mg	Tableta Recubierta	mg

2. IDENTIFICACION DEL PRODUCTO

Código Barra EAN13	Código Barra EAN14	Código ATC	Código CUM	Estado CUM
7703153035051	No Aplica	A02BC05	20066116-09	Vigente

3. DESCRIPCIÓN COMERCIAL COMPLETA

Nombre Comercial	Referencia	Presentación Comercial	Presentación y Envase
ESOMEPRAZOL 40 mg INST COLMED	COLMED	Caja x 100 Tabletas	Blister x 10 Tabletas

4. INFORMACION TECNICA DEL PRODUCTO

Tipo Producto	Registro Sanitario	Vigencia RS	Vida Útil Meses
MEDICAMENTO	INVIMA 2019M-0015130-R1	15-ago-2024	24

Modalidad Registro Sanitario	Titular Registro Sanitario	País de Origen
COLOMBIA	PROCAPS S.A.	PROCAPS S.A.

Fabricante	No. Resolución de BPM	Vigencia BPM	Importado
PROCAPS S.A.	2017046179	16-11-2020	NO

5 .EMPAQUE, ALMACENAJE Y ROTULADO

CONDICIONES ALMACENAMIENTO	ENTRE 25 - 30 °c	**REQUIERE CADENA DE FRIO**	NO

DESCRIPCION DEL ENVASE	EMPAQUE	Presentación Comercial	Embalaje
Blister x 10 Tabletas	CAJA POR CIEN (100) TABLETAS CON CUBIERTA ENTÉRICA, EN BLISTER, ALUMINIO-ALUMINIO, EN BLISTER POR 10 TABLETAS	Caja x 100 Tabletas	8

6 .INFORMACION FARMACOLOGICA

VIA DE ADMINISTRACION
ORAL

DOSIFICACIÓN
SEGUN CRITERIO MEDICO

INDICACIONES
REFLUJO GASTROESOFÁGICO (RGE), (TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS POR REFLUJO EROSIVO, TRATAMIENTO PREVENTIVO A LARGO PLAZO DE RECAÍDAS DE ESOFAGITIS CICATRIZADA , TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO), EN COMBINACIÓN CON UN RÉGIMEN TERAPÉUTICO ANTIBACTERIANO ADECUADO PARA ERRADICAR HELICOBACTER PYLORI Y PARA: CICATRIZACIÓN DE LA ÚLCERA DUODENAL ASOCIADA CON HELICOBACTER PYLORI; PREVENCIÓN DE RECAÍDAS DE ÚLCERAS PÉPTICAS EN LOS PACIENTES CON ÚLCERAS RELACIONADAS CON HELICOBACTER PYLORI. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON.

CONTRAINDICACIONES
HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA AL ESOMEPRAZOL, A LOS BENZIMIDAZOLES SUSTITUIDOS O A CUALQUIER OTRO COMPONENTE DE LA FÓRMULA. EMBARAZO Y LACTANCIA. POSIBILIDAD DE ÚLCERA DE ORIGEN MALIGNO. LOS PACIENTES TRATADOS CON ESOMEPRAZOL DURANTE PERIODOS PROLONGADOS DE TIEMPO TIENEN EL RIESGO DE GENERAR NIVELES BAJOS DE MAGNESIO SÉRICO (HIPOMAGNESEMIA) LA CUAL PUEDE MANIFESTARSE CON ALTERACIONES DE LA FRECUENCIA CARDIACA (PALPITACIONES RÁPIDAS) U OTROS SÍNTOMAS COMO ESPASMOS MUSCULARES TEMBLORES O CONVULSIONES; EN LOS NIÑOS, LAS TASAS ANORMALES DEL CORAZÓN PUEDEN CAUSAR FATIGA, MALESTAR ESTOMACAL, MAREOS Y ATURDIMIENTO. EVÍTESE EL CONSUMO CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS COMO FUROSEMIDA, ÁCIDO ETACRÍNICO, CLOROTIAZIDA, HIDROCLOROTIAZIDA, INDAPAMIDA Y METOLAZONA. EL ESOMEPRAZOL PUEDE REDUCIR LA

PROCAPS	**PROCAPS S.A.** **INFORMACION TECNICA PRODUCTO** **PORTAFOLIO DE MEDICAMENTOS**	**Fecha Actualización:** 18-feb-2020 **Producto Activo**

ACTIVIDAD FARMACOLOGICA DEL CLOPIDOGREL, DEBIENDOSE AJUSTAR LAS DOSIS. PREGUNTELE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO SOBRE EL USO DE ESTE MEDICAMENTO SI USTED ESTÁ TOMANDO WARFARINA, CLOPIDOGREL O CILOSTAZOL (ANTICOAGULANTES), O ANTIRRETROVIRALES RECETADOS (MEDICAMENTOS PARA LA INFECCIÓN POR EL VIH).

Fecha aprobación:	11-10-2022	Elaborado por: J Rodriguez. Juliana Rodríguez, Técnico de Documentación	Revisado por: p/p A García. Constanza Ruge, Jefe de Control de Calidad	Autorizado por: A García. Adriana García, Gerente de Calidad- Director Técnico

INFORMACIÓN COMERCIAL DEL PRODUCTO

1. IDENTIFICACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE REGISTRO SANITARIO	Espirolan 100 mg
NOMBRE PRODUCTO	Espirolan
NOMBRE GENÉRICO	Espironolactona 100 mg
FORMA FARMACÉUTICA	Tabletas
VIA DE ADMINISTRACIÓN	Oral
INGREDIENTE (S) ACTIVO (S)	Espironolactona
CONCENTRACIÓN	100 mg/tableta
VIDA ÚTIL	3 años
REGISTRO SANITARIO No.	INVIMA 2017M-0006161-R1
VIGENCIA REGISTRO	14-septiembre-2022 (en trámite de renovación)
TIPO DE REGISTRO	Fabricar y vender
TITULAR REGISTRO	Labinco S.A.S
FABRICANTE	Labinco S.A.S
DISTRIBUIDOR	Labinco S.A.S
ASPECTO DEL PRODUCTO	Tableta circular biconvexa azul

2. PRESENTACIONES COMERCIALES

COLOMBIA

PRESENTACIÓN	CÓD. CUM	CÓD. ATC	COD. BARRAS	NÚMERO
Comercial: Caja x 20 tabletas	19963165-002	C03DA01	EAN 13	7707177972064
Institucional: Caja x 20 tabletas	19963165-006			7707177973269

I. INFORMACIÓN DEL ENVASE-EMPAQUE-EMBALAJE DEL PRODUCTO

1. ENVASE PRIMARIO

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Comercial: Caja x 20 tabletas Institucional: Caja x 20 tabletas	Blíster	Blíster Aluminio impreso - PVC Transparente	2 Unidades

INFORMACIÓN DEL ENVASE

Nombre producto - Concentración– Contenido - Forma farmacéutica – Composición – Registro INVIMA-Elaborado por - Ciudad – País – ® Marca registrada – Logo símbolo Labinco-Número de lote - Fecha de vencimiento.

- Nota Institucional: Caja x 20 tabletas presenta una marcación "Uso institucional"

2. EMPAQUE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD
Comercial: Caja x 20 tabletas Institucional: Caja x 20 tabletas	Caja Plegadiza	Maule calibre 15	1 Caja

INFORMACIÓN DEL EMPAQUE

Nombre producto - Concentración – Contenido - Forma farmacéutica – Composición - Indicaciones -Contraindicaciones y advertencias –Posología - Condiciones de almacenamiento – Registro INVIMA-Venta bajo formula medica -Elaborado por - Ciudad – País – ® Marca registrada – Industria Colombiana – Logo símbolo Labinco-Número de lote - Fecha de vencimiento - Código de barras.

3. EMBALAJE

PRESENTACIÓN	MATERIAL	CARACTERÍSTICAS	CANTIDAD X EMBALAJE
Comercial: Caja x 20 tabletas Institucional: Caja x 20 tabletas	Caja Corrugada	Cartón	310 Unidades

INFORMACIÓN DEL EMBALAJE

Tabla de condiciones de almacenamiento – Rótulo de Identificación del producto: código, descripción, lote, fecha de vencimiento, unidades por caja corrugada, unidad de negocio, embalado por – Rótulo de estado de inspección.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD

Cinta de seguridad plástica con logo Sanfer.
Simbología de protección impresa en la caja corrugada: apilar hacia arriba, proteger de la humedad, proteger de la luz, tratar con cuidado y frágil.
Recomendación: No apilar más de seis (6) cajas en columna hacia arriba debido al peso del producto, proteger de impactos y no colocar objetos pesados encima.

II. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL PRODUCTO

Especificaciones de Calidad	Farmacopea USP Vigente y Método interno
Condiciones de almacenamiento producto	Almacénese en lugar seco, a temperatura inferior a 30 °C, en el envase y empaque original, protegido del sol y la luz excesiva.
Solvente de reconstitución	No aplica
Estabilidad del producto una vez reconstituido.	No aplica

Peso Producto (Producto + envase primario) (aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Comercial: Caja x 20 tabletas	7.42		
	Institucional: Caja x 20 tabletas			
Peso Producto con empaque (Producto + envase primario + caja plegadiza) (aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (g)**		
	Comercial: Caja x 20 tabletas	12.86		
	Institucional: Caja x 20 tabletas			
Peso Total (Producto + envase primario + caja plegadiza + caja corrugada) (aproximado)	**PRESENTACIÓN**	**PESO (Kg)**		
	Comercial: Caja x 20 tabletas	4.3		
	Institucional: Caja x 20 tabletas			
Dimensiones Caja Plegadiza	**PRESENTACIÓN**	**LARGO (mm)**	**ANCHO (mm)**	**ALTO (mm)**
	Comercial: Caja x 20 tabletas	14.00 – 16.00	101.00 – 103.00	41.00 – 43.00
	Institucional: Caja x 20 tabletas			
Dimensiones Caja Corrugada	**PRESENTACIÓN**	**LARGO (mm)**	**ANCHO (mm)**	**ALTO (mm)**
	EM-248	212.00 – 218.00	477.00 – 483.00	217.00 – 223.00
Farmacovigilancia y/o Tecnovigilancia	Si	**Biodisponibilidad**		No Aplica

III. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Versión	Fecha modificación	Descripción
01	28-02-2018	Creación de ficha técnica.
02	14-06-2022	De acuerdo a control de cambios LB1120024 se hace unificación de imagen de cajas corrugadas.
03	10-10-2022	Se actualiza el número del código de barras de las 2 presentaciones.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Genfar
UNA EMPRESA SANOFI

Nombre Genèrico:	ESPIRONOLACTONA
Nombre Comercial:	ESPIRONOLACTONA 25MG TABLETAS
Concentraciòn:	25 MG
Titular (es) del Registro Sanitario:	WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A. SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante:	SANOFI - AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

DATOS DEL PRINCIPIO ACTIVO

Nombre Quimico Especifico:	7α-Acetylthio-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17β-carbolactone; (7α,17α)-7-(Acetylthio)-17-hydroxy-3-oxo-pregn-4-ene-21-carboxylic acid γ-lactone
Formula Molecular:	C24H32O4S
Peso Molecular:	416.6 g/mol
No de CAS:	52-01-7

DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO

Indicaciones:	HIPERTENSION ARTERIAL. ALDOSTERONISMO PRIMARIO O SECUNDARIO. EDEMA DE DIVERSA ETIOLOGIA.
Contraindicaciones:	NUEVAS CONTRAINDICACIONES ESPIRONOLACTONA NO DEBE SER UTILIZADA: - EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD A LA ESPIRONOLACTONA O CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES DEL PRODUCTO. - EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL AGUDA, DETERIORO SIGNIFICATIVO DE LA FUNCIÓN RENAL Y DEPURACIÓN DE CREATININA POR DEBAJO DE 30 ML POR 1,73 M2 DE SUPERFICIE CORPORAL O ANURIA. - EN PACIENTES CON HIPERPOTASEMIA SEVERA. - ENFERMEDAD DE ADDISON U OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS CON HIPERPOTASEMIA O CON EL USO CONCOMITANTE DE EPLERENONA. - ADEMÁS DE OTROS MEDICAMENTOS QUE CAUSAN HIPERPOTASEMIA, EL USO CONCOMITANTE DE TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL (COTRIMOXAZOL) CON ESPIRONOLACTONA PUEDE PROVOCAR HIPERPOTASEMIA CLÍNICAMENTE RELEVANTE CON AUMENTO DEL RIESGO DE MUERTE SÚBITA. - EN PACIENTES CON HIPONATREMIA SEVERA. - EN PACIENTES CON HIPOVOLEMIA O DESHIDRATACIÓN. - DURANTE EL EMBARAZO. - EN MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA NUEVAS PRECAUCIONES O ADVERTENCIAS ADVERTENCIAS ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON DAÑO EN LA FUNCIÓN RENAL O HEPÁTICA. LA ESPIRONOLACTONA PUEDE CAUSAR CAMBIOS EN LA VOZ. PARA DETERMINAR SI SE DEBE INICIAR EL TRATAMIENTO CON ESPIRONOLACTONA SE DEBE PRESTAR ESPECIAL ATENCIÓN A ESTA POSIBILIDAD EN PACIENTES CUYA VOZ ES PARTICULARMENTE IMPORTANTE PARA SU TRABAJO (POR EJEMPLO, LOS ACTORES, CANTANTES, PROFESORES).

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Contraindicaciones:	PRECAUCIONES EL TRATAMIENTO CON ESPIRONOLACTONA REQUIERE UNA SUPERVISIÓN MÉDICA HABITUAL. PARTICULARMENTE UN CUIDADOSO MONITOREO ES NECESARIO. - EN PACIENTES CON HIPOTENSIÓN SEVERA. - EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL DISMINUIDA (INCREMENTA EL RIESGO DE DESARROLLAR HIPERPOTASEMIA). EL TRATAMIENTO CON ESPIRONOLACTONA REQUIERE UN MONITOREO HABITUAL DEL SODIO, POTASIO Y CREATININA SÉRICAS. FRECUENTES PRUEBAS DE LOS NIVELES DE POTASIO SÉRICO SON NECESARIOS EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL DETERIORADA Y UNA DEPURACIÓN DE CREATININA POR DEBAJO DE 60 ML/MIN POR 1.73 M2 DE SUPERFICIE CORPORAL, ASÍ COMO EN LOS CASOS DONDE ESPIRONOLACTONA ES TOMADA EN COMBINACIÓN CON CIERTOS OTROS MEDICAMENTOS LOS CUALES CONLLEVAN A UN INCREMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE POTASIO. EN ALGUNOS PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A LA CASTRACIÓN, SE HA OBSERVADO UNA PROGRESIÓN TUMORAL DURANTE EL TRATAMIENTO CON ESPIRONOLACTONA. LA ESPIRONOLACTONA SE UNE AL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS Y PUEDE AUMENTAR EL VALOR DEL ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA). TUMOROGÉNICO EN RATAS
Condiciones de Almacenamiento:	MANTENGASE EN LUGAR SECO A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2023M-0006839-R2
Modalidad del Registro Sanitario:	FABRICAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	28/03/2028
Còdigo ATC:	C03DA01
Presentaciòn Comercial:	CAJA POR 300 TABLETAS EN BLISTER PVC/PVDC TRANSPARENTE/ALUMINIO POR 30 TABLETAS C/U
Vida Util:	2 AÑOS
Codigo CUM:	019973061-05
Condiciòn de Venta:	CON FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	7705959884857
Elaborado por: Fecha:	Balmiro A. Canedo Barraza 24.02.2023

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Nombre Genèrico:	BACILLUS CLAUSII
Nombre Comercial:	ENTEROGERMINA® 2000 MILLONES (2 MILLARDOS)/5 ML
Concentraciòn:	ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII 2000 MILLONES (2 MILLARDOS)
Titular del Registro Sanitario:	SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante(s):	LABORATOIRE UNITHER, FRANCIA SANOFI S.P.A. VIALE EUROPA
DATOS DEL PRODUCTO TERMINADO	
Forma Farmaceutica:	SUSPENSION ORAL
Via de Administraciòn:	VIA ORAL
Indicaciones:	TRATAMIENTO DE LA DISBACTERIOSIS INTESTINAL. TERAPIA DE RESTAURACIÓN DE LA FLORA INTESTINAL ALTERADA DURANTE EL TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS O AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS.
Contraindicaciones y Advertencias:	1. NUEVAS CONTRAINDICACIONES HIPERSENSIBILIDAD A LA SUSTANCIA ACTIVA O A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES. 2. NUEVAS ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESTE MEDICAMENTO ES PARA USO POR VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR NI ADMINISTRAR POR NINGUNA OTRA VÍA. HAN OCURRIDO REACCIONES ANAFILÁCTICAS SEVERAS COMO SHOCK ANAFILÁCTICO, CUANDO SE USA UNA VÍA INCORRECTA DE ADMINISTRACIÓN. LA PRESENCIA POSIBLE DE PARTÍCULAS VISIBLES EN LOS FRASCOS DE ENTEROGERMINA®, SE DEBE A AGREGADOS DE ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII, Y POR LO TANTO, NO INDICA QUE EL PRODUCTO HAYA SUFRIDO ALGÚN CAMBIO. AGITE EL FRASCO ANTES DE USAR. SI EL PACIENTE RECIBE TERAPIA CON ANTIBIÓTICO, SE RECOMIENDA QUE EL PRODUCTO SE ADMINISTRE EN EL INTERVALO ENTRE UNA DOSIS DE ANTIBIÓTICO Y LA PRÓXIMA DOSIS. SI LOS SÍNTOMAS NO CEDIERAN ANTE EL TRATAMIENTO DESPUÉS DE 2 A 3 DÍAS, DEBE SUSPENDER EL PRODUCTO Y CONSULTAR AL MÉDICO. EVÍTESE EL USO INDISCRIMINADO DE ESTE PRODUCTO DEBIDO A QUE AUMENTA EL RIESGO DE REACCIONES ADVERSAS. ES ACONSEJABLE QUE TANTO LA ADMINISTRACIÓN DE ESTE PRODUCTO POR PRIMERA VEZ, ASÍ COMO SU USO PROLONGADO POR PERSISTENCIA DE LOS SÍNTOMAS, DEBE HACERSE POR RECOMENDACIÓN DEL MÉDICO. SI ESTÁ EMBARAZADA O EN PERIODO DE LACTANCIA, CONSULTE AL MÉDICO ANTES DE USAR ESTE PRODUCTO. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. REPRODUCCIÓN EMBARAZO SE DISPONE DE DATOS LIMITADOS SOBRE EL USO DE PROBIÓTICOS, INCLUIDO ENTEROGERMINA, EN MUJERES EMBARAZADAS. SIN EMBARGO, NO SE PUEDE SACAR CONCLUSIONES SOBRE SI EL USO DE ENTEROGERMINA ES SEGURO O NO DURANTE EL EMBARAZO. ENTEROGERMINA SE DEBE USAR DURANTE EL EMBARAZO ÚNICAMENTE SI LOS BENEFICIOS POTENCIALES PARA LA MADRE SUPERAN LOS RIESGOS POTENCIALES, INCLUYENDO AQUELLOS PARA EL FETO. LACTANCIA SE DISPONE DE DATOS LIMITADOS SOBRE LA PRESENCIA DE ENTEROGERMINA EN LA LECHE MATERNA, LA PRODUCCIÓN DE LECHE, O LOS EFECTOS EN EL LACTANTE AMAMANTADO.

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD - FICHA TECNICA

Contraindicaciones y Advertencias:	SIN EMBARGO, NO SE PUEDE SACAR CONCLUSIONES SOBRE SI EL USO DE ENTEROGERMINA ES SEGURO O NO DURANTE LA LACTANCIA. ENTEROGERMINA SE DEBE USAR DURANTE LA LACTANCIA ÚNICAMENTE SI LOS BENEFICIOS POTENCIALES PARA LA MADRE SUPERAN LOS RIESGOS POTENCIALES, INCLUYENDO AQUELLOS PARA EL NIÑO AMAMANTADO.
Condiciones de Almacenamiento:	CONSERVESE A TEMPERATURAS INFERIORES A 30ºC
Registro Sanitario:	INVIMA 2015M-0004725-R1
Modalidad del Registro Sanitario:	IMPORTAR Y VENDER
Vigencia del Registro Sanitario:	14/12/2020 (En Trámite de Renovación)
Presentaciòn Comercial:	CAJA DE CARTON X 10 VIALES DE POLIETILENO BD X 5 ML
Còdigo ATC:	A07FA03
Còdigo CUM:	019952942-02
Vida Util:	2 AÑOS
Condiciòn de Venta:	SIN FORMULA FACULTATIVA
Còdigo de Barras:	3582910009900

Elaborado por: Balmiro A. Canedo Barraza
Fecha: 15/04/2021

INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO				
NOMBRE COMERCIAL	**NOMBRE GENÉRICO**	**FORMA FARMACÉUTICA**	**CONCENTRACIÓN**	**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
FEVENY®	ESTROGENOS CONJUGADOS	TABLETA RECUBIERTA	0.625NG/TABLETA	ORAL

PRINCIPIO ACTIVO Y/O COMPOSICIÓN	ESTROGENOS CONJUGADOS		
PAÍS DEL REGISTRO	COLOMBIA		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2017M-0012121-R1		
VIDA ÚTIL DEL PRODUCTO	3 AÑOS		
R.S. VIGENTE HASTA	2022/05/31		
MEDICAMENTO ESENCIAL	SI	NO	
MEDICAMENTO CON PRESCRIPCIÓN MÉDICA / RECETA MÉDICA)	SI	NO	
REQUIERE T° CONTROLADA	SI	NO	
INFORMACIÓN REGISTRO			
TITULAR	BCN MEDICAL S.A.		
DISTRIBUIDOR	BCN MEDICAL S.A.		
IMPORTADOR	BCN MEDICAL S.A.		
FABRICANTE	XINJIANG NUZILINE BIOPHARMACEUTICAL CO, LTD		
PAÍS DE ORIGEN	CHINA		

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA		
GRUPO FARMACOLÓGICO	**CLASIFICACIÓN ATC**	**CÓDIGO ATC**
HORMONAS SEXUALES Y MODULADORES DEL SISTEMA GENITAL	ESTROGENOS NATURALES Y SEMISINTETICOS	G03CA57

INDICACIONES

ESTRÓGENO-TERAPIA DE REEMPLAZO

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

EMBARAZO O SOSPECHA DE EMBARAZO. HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL SIN DIAGNÓSTICO. CÁNCER DE MAMA CONFIRMADO, ANTECEDENTES O SOSPECHA DEL MISMO, (EXCEPTO EN MUJERES APROPIADAMENTE SELECCIONADAS QUE ESTÁN SIENDO TRATADAS CON TABLETAS POR ENFERMEDAD METASTÁSICA). NEOPLASIA ESTRÓGENO DEPENDIENTE, CONOCIDA O SOSPECHADA (POR EJEMPLO, CÁNCER ENDOMETRIAL, HIPERPLASIA ENDOMETRIAL). ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL ACTIVA O ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL CONFIRMADA (POR EJEMPLO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, INFARTO DEL MIOCARDIO) O TROMBOEMBOLIA VENOSA (COMO POR EJEMPLO TROMBOEMBOLIA VENOSA PROFUNDA, EMBOLIA PULMONAR). DISFUNCIÓN O ENFERMEDAD HEPÁTICA ACTIVA O CRÓNICA. TRASTORNOS TROMBOFÍLICOS CONOCIDOS (POR EJEMPLO, DEFICIENCIA DE PROTEÍNA C, PROTEÍNA S O ANTITROMBINA). HIPERSENSIBILIDAD A CUALQUIER COMPONENTE DE ESTE MEDICAMENTO. PRECUACIONES Y ADVERTENCIAS: ADVERTENCIAS ESPECIALES: GENERAL: TERAPIA COMBINADA DE ESTRÓGENOS-GESTÁGENO: EXISTEN RIESGOS ADICIONALES Y/O AUMENTO DE LOS RIESGOS ASOCIADOS CON LA UTILIZACIÓN DE LA TERAPIA COMBINADA DE ESTRÓGENOS Y UN GESTÁGENO EN COMPARACIÓN CON LA TERAPIA DE SOLO ESTRÓGENOS. ESTOS RIESGOS INCLUYEN EL AUMENTO EN EL RIESGO DEL INFARTO DE MIOCARDIO, EMBOLIA PULMONAR, CÁNCER DE MAMA INVASIVO Y CÁNCER DE OVARIO. RIESGO CARDIOVASCULAR: CON LA TE SE HA REPORTADO UN INCREMENTO EN EL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP). LOS PACIENTES QUE PRESENTAN FACTORES DE RIESGO DE TRASTORNOS TROMBÓTICOS DEBERÁN PERMANECER BAJO ESTRICTA OBSERVACIÓN. LOS PACIENTES QUE ESTÁN EN RIESGO DE DESARROLLAR MIGRAÑAS CON AURA PUEDE ESTAR EN

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO Y DEBEN MANTENERSE BAJO OBSERVACIÓN CUIDADOSA. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR: EN EL SUBESTUDIO DEL WHI (INICIATIVA DE LA SALUD EN LA MUJER), EN LA ADMINISTRACIÓN DE SOLO ESTRÓGENO, SE REPORTÓ UN INCREMENTO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO EN EL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN LAS MUJERES DE 50 A 79 AÑOS DE EDAD QUE RECIBÍAN EC (0,625 MG) DIARIAMENTE COMPARADO CON LAS QUE RECIBÍAN PLACEBO (45 VERSUS 33 POR 10.000 MUJERES/AÑO). EL INCREMENTO EN EL RIESGO FUE DEMOSTRADO EN EL PRIMER AÑO Y PERSISTIÓ. EL ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE MUJERES DE 50 A 59 AÑOS DE EDAD SUGIRIÓ QUE NO EXISTIÓ AUMENTO DEL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN LAS MUJERES QUE RECIBÍAN EC (0,625 MG) CON RESPECTO A LAS QUE RECIBÍAN PLACEBO (18 VERSUS 21 POR 10.000 MUJERES/AÑO). SI SE SOSPECHA U OCURRE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, DEBERÁ SUSPENDERSE INMEDIATAMENTE LA ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS. TROMBOEMBOLIA VENOSA: EN EL SUBESTUDIO CON SÓLO ESTRÓGENOS DE LA WHI, SE REPORTÓ AUMENTO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO DEL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) (23 VS. 15 POR 10.000 MUJERESAÑO). SE REPORTÓ TAMBIÉN AUMENTO DEL RIESGO DE EMBOLIA PULMONAR (EP) AUNQUE NO ALCANZÓ SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA. EL AUMENTO EN EL RIESGO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA (TEV) (TVP Y EP) FUE DEMOSTRADO DURANTE LOS PRIMEROS DOS AÑOS (30 VS. 22 POR 10.000 MUJERES-AÑO). SI UN EPISODIO DE TROMBOEMBOLIA VENOSA OCURRE O SE SOSPECHA, SE DEBE DESCONTINUAR INMEDIATAMENTE ESTRÓGENOS CONJUGADOS. SI SE DESARROLLAN ANOMALÍAS VISUALES, SUSPENDA LOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS MIENTRAS ESPERA EL EXAMEN QUE PERMITE DETERMINAR SI EXISTE PÉRDIDA REPENTINA PARCIAL O COMPLETA DE LA VISIÓN O INICIO REPENTINO DE EXOFTALMÍA, DISPLOPÍA O MIGRAÑA. SI EL EXAMEN REVELA PAPILEDEMA O LESIONES VASCULARES RETINIANAS, LOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS DEBERÁN INTERRUMPIRSE. LA TROMBOSIS VASCULAR RETINIANA SE HA REPORTADO EN PACIENTES QUE RECIBEN ESTRÓGENOS CON O SIN GESTÁGENOS. SI ES POSIBLE, LOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS DEBE DESCONTINUARSE AL MENOS CUATRO A SEIS SEMANAS ANTES DE UNA CIRUGÍA CON LA QUE SE ASOCIA MAYOR RIESGO DE TROMBOEMBOLIA, O DURANTE PERÍODOS DE INMOVILIZACIÓN PROLONGADA. NEOPLASIAS MALIGNAS: CÁNCER ENDOMETRIAL: LA UTILIZACIÓN DE ESTRÓGENOS SIN OPOSICIÓN EN MUJERES CON EL ÚTERO INTACTO SE HA ASOCIADO CON AUMENTO DEL RIESGO DE CÁNCER ENDOMETRIAL. EL RIESGO DE CÁNCER ENDOMETRIAL INFORMADO ENTRE LAS USUARIAS DE ESTRÓGENOS SIN OPOSICIÓN ES DE 2 A 12 VECES MAYOR QUE EN LAS NO USUARIAS, Y PARECE DEPENDER DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DE LA DOSIS DEL ESTRÓGENO. EL MAYOR RIESGO PARECE ESTAR ASOCIADO CON EL USO PROLONGADO, CON UN INCREMENTO DE RIESGO DE 15 A 24 VECES DURANTE 5 A 10 AÑOS O MÁS, Y SE HA DEMOSTRADO QUE ESTE RIESGO PERSISTE DURANTE POR LO MENOS 8 A 15 AÑOS DESPUÉS DE QUE LA TE SE HA DESCONTINUADO. LA ADICIÓN DE UN GESTÁGENO EN LA TERAPIA ESTROGÉNICA POSMENOPÁUSICA HA DEMOSTRADO REDUCIR EL RIESGO DE HIPERPLASIA, QUE PUEDE SER UN PRECURSOR DEL CÁNCER ENDOMETRIAL. ES MUY IMPORTANTE LA VIGILANCIA CLÍNICA DE TODAS LAS MUJERES QUE TOMAN ESTRÓGENO O COMBINACIONES DE ESTRÓGENO CON GESTÁGENO. LAS MEDIDAS DE DIAGNÓSTICAS ADECUADAS, DEBEN EFECTUARSE PARA DESCARTAR LA MALIGNIDAD EN TODOS LOS CASOS DE HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL RECURRENTE O PERSISTENTE, SIN DIAGNÓSTICO. CÁNCER DE MAMA: LOS ESTUDIOS QUE INVOLUCRARON LA UTILIZACIÓN DE ESTRÓGENOS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS, HAN REPORTADO RESULTADOS INCONSISTENTES SOBRE EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA. EL ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO MÁS IMPORTANTE ES LA INICIATIVA DE SALUD PARA LA MUJER (WHI, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) (VER SECCIÓN FARMACOCINÉTICA Y EFICACIA CLÍNICA). EN ESTE SUBESTUDIO DE ESTRÓGENOS SOLOS DEL ESTUDIO WHI, DESPUÉS DE UN PROMEDIO DE 7.1 AÑOS DE SEGUIMIENTO, EC (0.625 MG POR DÍA) NO FUE ASOCIADO CON UN INCREMENTO EN EL CÁNCER DE MAMA INVASIVO. EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE SALUD DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN CON EC A TRAVÉS DE UN PROMEDIO DE 10,7 AÑOS DE SEGUIMIENTO DEMOSTRÓ QUE EL CÁNCER DE MAMA INVASIVO EN MUJERES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA, ASIGNADAS ALEATORIAMENTE A EC CON RELACIÓN A PLACEBO FUE SIMILAR DURANTE LAS FASES DE INTERVENCIÓN Y POSTINTERVENCIÓN. SE OBSERVÓ UNA INCIDENCIA ACUMULADA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA MENOR DE CÁNCER DE MAMA DE 0,27 POR CIENTO (HR, 0,77; IC 95%, 0,62-0,95) EN EL GRUPO DE EC (N=151) COMPARADO CON 0,35 POR CIENTO EN EL GRUPO DE PLACEBO (N=199). ALGUNOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES HAN REPORTADO UN INCREMENTO DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA PARA LA TERAPIA DE SOLO ESTRÓGENOS DESPUÉS DE MUCHOS AÑOS DE USO. EL RIESGO AUMENTÓ CON LA DURACIÓN DE LA UTILIZACIÓN, Y PARECIÓ RETORNAR A LOS VALORES INICIALES APROXIMADAMENTE CINCO AÑOS DESPUÉS DE FINALIZAR EL TRATAMIENTO. SE HA REPORTADO QUE LA TERAPIA DE ESTRÓGENOS PRODUCE UN INCREMENTO DE LAS MAMOGRAFÍAS ANORMALES QUE REQUIEREN EVALUACIONES ADICIONALES. CÁNCER OVÁRICO: EN ALGUNOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS, LA UTILIZACIÓN DE TERAPIA DE ESTRÓGENOS, SE HA ASOCIADO CON AUMENTO DEL RIESGO

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

RELATIVO DE CÁNCER OVÁRICO DESPUÉS DE MÚLTIPLES AÑOS DE UTILIZACIÓN. OTROS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS NO HAN ENCONTRADO ESAS ASOCIACIONES. DEMENCIA: EL GRUPO DE SOLO ESTRÓGENO EN EL ESTUDIO DE LA MEMORIA DE LA INICIATIVA DE SALUD PARA LA MUJER (WHIMS POR SUS SIGLAS EN INGLÉS), UN ESTUDIO COMPLEMENTARIO DE WHI QUE INCLUYÓMUJERES POSTMENOPÁUSICAS ENTRE 65-79 AÑOS DE EDAD, REPORTÓ UN RIESGO RELATIVO (RR) DE DEMENCIA PROBABLE POR ESTRÓGENOS CONJUGADOS SOLOS CON RESPECTO A PLACEBO DE 1,49 [RR 1,49 (IC 95% 0,83-2,66)]. SE DESCONOCE SI ESTOS HALLAZGOS APLICAN A MUJERES POSTMENOPÁUSICAS JÓVENES. ENFERMEDAD VESICULOBILIAR: SE HA INFORMADO AUMENTO DE 2 A 4 VECES DEL RIESGO DE ENFERMEDAD VESICULOBILIAR QUE REQUIERE CIRUGÍA EN MUJERES QUE RECIBEN TE. INMUNITARIO: ANGIOEDEMA: LOS ESTRÓGENOS EXÓGENOS PUEDEN INDUCIR O EXACERBAR LOS SÍNTOMAS DE ANGIOEDEMA, PARTICULARMENTE EN MUJERES CON ANGIOEDEMA HEREDITARIO. PRECAUCIONES: RETENCIÓN DE LÍQUIDOS: DEBIDO A QUE LOS ESTRÓGENOS PUEDEN CAUSAR CIERTO GRADO DE RETENCIÓN DE LÍQUIDOS, A LAS MUJERES CON CONDICIONES QUE PUEDAN SER INFLUENCIADAS POR ESTE FACTOR, TALES COMO DISFUNCIÓN CARDIACA O RENAL, SE LES DEBE ASEGURAR UNA OBSERVACIÓN CUIDADOSA CUANDO SE LES PRESCRIBEN ESTRÓGENOS. HIPERTRIGLICERIDEMIA: EN EL ESTUDIO SALUD Y OSTEOPOROSIS, GESTÁGENO Y ESTRÓGENO (HOPE POR SUS SIGLAS EN INGLÉS) EL PORCENTAJE PROMEDIO DE AUMENTO EN LOS TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS CON RELACIÓN AL INICIO DEL ESTUDIO DESPUÉS DE UN AÑO DE TRATAMIENTO CON EC 0,625 MG, 0,45 MG Y 0,3 MG COMPARADO CON PLACEBO FUERON 34,3; 30,2; 25,1 Y 10,8 POR CIENTO CON RESPECTO AL INICIO DEL ESTUDIO, RESPECTIVAMENTE. SE DEBE TENER PRECAUCIÓN EN MUJERES CON HIPERTRIGLICERIDEMIA PREEXISTENTE, YA QUE SE HA INFORMADO DE CASOS POCO FRECUENTES DE GRANDES AUMENTOS EN LOS TRIGLICÉRIDOS PLASMÁTICOS QUE PRODUCEN PANCREATITIS, CUANDO SE UTILIZA LA TERAPIA CON ESTRÓGENOS EN ESTE TIPO DE POBLACIÓN. DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA Y ANTECEDENTES DE ICTERICIA COLESTÁTICA: SE DEBE TENER PRECAUCIÓN EN MUJERES CON ANTECEDENTES DE ICTERICIA COLESTÁTICA ASOCIADA CON LA UTILIZACIÓN DE ESTRÓGENOS EN OCASIONES ANTERIORES O DURANTE EL EMBARAZO, Y SI SE PRESENTA RECURRENCIA DEBE DESCONTINUARSE EL MEDICAMENTO. LOS ESTRÓGENOS PUEDEN SER METABOLIZADOS LENTAMENTE EN PACIENTES CON DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA. AUMENTO DE LA TENSIÓN ARTERIAL: EN UN NÚMERO REDUCIDO DE INFORMES DE CASOS, SE HA REPORTADO UN AUMENTO SUSTANCIAL DE LA TENSIÓN ARTERIAL DURANTE LA TE, LO CUAL SE HA ATRIBUIDO A REACCIONES IDIOSINCRÁTICAS A LOS ESTRÓGENOS. EN UN ESTUDIO GRANDE, ALEATORIZADO Y CONTROLADO CON PLACEBO NO SE PUDO OBSERVAR ESTE EFECTO GENERALIZADO DE LA TE SOBRE LA TENSIÓN ARTERIAL. EXACERBACIÓN DE OTRAS CONDICIONES: LA TERAPIA DE ESTRÓGENOS PUEDE CAUSAR EXACERBACIÓN DE ASMA, EPILEPSIA, MIGRAÑA CON O SIN AURA, OTOSCLEROSIS, PORFIRIA, LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y HEMANGIOMAS HEPÁTICOS Y DEBE UTILIZARSE CON PRECAUCIÓN EN MUJERES CON ESTAS CONDICIONES. CON LA ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA DE ESTRÓGENOS SE PUEDE EXACERBAR LA ENDOMETRIOSIS. SE HAN REPORTADO ALGUNOS CASOS DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE IMPLANTES ENDOMETRIALES RESIDUALES EN MUJERES TRATADAS DESPUÉS DE HISTERECTOMÍA CON TERAPIA DE ESTRÓGENOS SOLOS. SE DEBE CONSIDERAR LA ADICIÓN DE GESTÁGENO EN LAS MUJERES QUE SE CONOCE TIENEN ENDOMETRIOSIS RESIDUAL DESPUÉS DE HISTERECTOMÍA. HIPOCALCEMIA: LOS ESTRÓGENOS SE DEBEN UTILIZAR CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD QUE PREDISPONGA A HIPOCALCEMIA SEVERA. HIPOTIROIDISMO: LA ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS LLEVA AL INCREMENTO EN LOS NIVELES DE GLOBULINA TRANSPORTADORA DE HORMONA TIROIDEA (TBG). LAS PACIENTES QUE DEPENDEN DE TERAPIA. DE HORMONAS TIROIDEAS, QUE ESTÁN RECIBIENDO ESTRÓGENOS, PUEDEN REQUERIR AUMENTO DE LA DOSIS DE SUBTERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS TIROIDEAS. ESTAS MUJERES DEBERÁN TENER BAJO CONTROL SU FUNCIÓN TIROIDEA CON EL FIN DE MANTENER UN RANGO ACEPTABLE EN SUS NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS LIBRES. CONTROLES DE LABORATORIO: LA ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS SE DEBE GUIAR CON BASE EN LA RESPUESTA CLÍNICA MÁS QUE EN LOS NIVELES HORMONALES (POR EJEMPLO: ESTRADIOL, FSH). ADMINÍSTRESE CON PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON FALLA CARDIACA O RENAL, DIABETES O ENFERMEDAD CORONARIA YA EXISTENTE.

GRADO DE TOXICIDAD	**DOSIS LETAL 50 (DL_{50})**
PRACTICAMENTE NO TOXICO	ORAL (RATAS) : >5000MG/KG
PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO	
DESCRIPCIÓN	TABLETA CIRCULAR BICONVEXA, COLOR MORADO, SIN RANURA

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

PRESENTACIÓN EN EL MERCADO	**CÓDIGO CUM**	**CÓDIGO IUM**	**CÓDIGO DE BARRAS**
CAJA CON BLÍSTER DE ALUMINIO/PVC POR 28 TABLETAS RECUBIERTAS.	020010390-01	N. P	7 707274723712

CODIFICACIÓN DEL LOTE	**FECHA DE FABRICACIÓN**	**FECHA DE VENCIMIENTO**
8 DIGITOS NUMERICOS	MM/AAAA	MM/AAAA

PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO

CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE			**DIMENSIONES**			
	MATERIAL	**UND EMPAQUE**	**ALTO (cm)**	**LARGO (cm)**	**ANCHO (cm)**	**PESO (g)**
ENVASE PRIMARIO	Blíster Alu/Pvc	28 tabletas	9.0	5.6	0.4	6.3
ENVASE SECUNDARIO	Caja plegadiza en cartón	Blíster x 28 tabletas	6.8	11.10	1.8	14.2
EMBALAJE (EMPAQUE POR CORRUGADO)	Cartón Corrugado	240 Plegadizas	31	59	25	4650
FORMA DE ALMACENAMIENTO (ESTIBADO)	Estiba	3Pisos x 7Corrugados 21Corrugados				

MÉTODO DE INSPECCIÓN Y ENSAYO

Para **ATRIBUTOS**, según NTC-ISO 2859-1, niveles generales de inspección GII y GIII, Plan de muestreo simple para inspección normal.

Para **PRUEBAS FUNCIONALES y VARIABLES**, según NTC-ISO 2859-1, niveles especiales de inspección S, plan de muestreo simple para inspección normal.

AQL:	Defectos **CRITICOS**: 0,010 a 0,015	Defectos **MAYORES**: 0,025 a 1,0	Defectos **MENORES**: 1,5 a 6,5	Defectos **LEVES**: 1,5 a 6,5

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y/O PRECAUCIONES

Almacenar a una temperatura inferior a 30°c en su envase y empaque original.

REQUERIMIENTOS PARA EL TRANSPORTE

Vehículos adecuados, en perfecto estado de limpieza, dedicados al transporte exclusivo de medicamentos y/o materiales de envase y empaque relacionados.
Deben proteger el producto de la temperatura y humedad extremas.

PARA SU ELIMINACIÓN

Si el producto requiere ser tratado como desecho, contactar al titular del Registro Sanitario.
Utilizar los colectores de punto azul ubicados en supermercados y droguerías; o hacer la devolución al representante comercial informando que es para la destrucción

BIBLIOGRAFÍA

1) http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2) https://www.drugbank.ca/

DOCUMENTO CONTROLADO

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

Elaboró	**Revisó**	**Aprobó**
Cargo: Asistente de Calidad	Cargo: Director Técnico / Garantía y Control Calidad	Cargo: Director Técnico / Garantía y Control Calidad
Nombre: Derly Delgado	Nombre: Ana Bibian Triviño G.	Nombre: Ana Bibian Triviño G.
Firma: D. Delgado	Firma:	Firma:
Fecha: 27-Mar-2020	Fecha: 27-Mar-2020	Fecha: 27-Mar-2020

DOCUMENTO CONTROLADO
Sistema de Gestión de Calidad
Copia Controlada Nº 02

DOCUMENTO CONTROLADO

"Todo el material, textos e imágenes incluidas o unidos en esta propuesta, están protegidos por derechos de autor y no pueden ser reproducidos, copiados, publicados en su totalidad o en parte, sin el permiso escrito de FAES FARMA - BCN MEDICAL"

Código: FT025-DTC
Tipo documental: FICHA TECNICA (FT)

Fecha de aprobación: 16 mayo 2024
Fecha de liberación: 16 mayo 2024
Fecha de sig. renovación: 16 mayo 2029
Fecha de obsoleto: N/A

Elaborado por

Gómez Castro, Natalia

Revisado electrónicamente por

Delgado Beltrán, Derly Johana Asistente de control de calidad 10 mayo 2024 15:36 CEST

Aprobado electrónicamente por

Triviño Galindo, Ana Bibian Gerente Director Técnico / Garantía y control calidad 16 mayo 2024 22:08 CEST

Códigos Relacionados

N/A

Razón del cambio

Ingreso a GxP

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

Copia No Controlada

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE GENÉRICO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
FEVENY ®	ESTROGENOS CONJUGADOS	CREMA	0,625 mg/g	VAGINAL

PRINCIPIO ACTIVO	ESTROGENOS CONJUGADOS		
PAÍS DEL REGISTRO	COLOMBIA		
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2021M-0009350-R1		
VIDA ÚTIL	36 MESES		
MEDICAMENTO ESENCIAL	SI	NO	
MEDICAMENTO CON PRESCRIPCIÓN MÉDICA	SI	NO	
REQUIERE T° CONTROLADA	SI	NO	



INFORMACIÓN REGISTRO	
TITULAR	FAES FARMA COLOMBIA S.A..
IMPORTADOR	FAES FARMA COLOMBIA S.A.
FABRICANTE	XINJIANG NUZILINE BIOPHARMACEUTICAL CO LTD
PAÍS DE ORIGEN	CHINA

INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

GRUPO FARMACOLÓGICO	CLASIFICACIÓN ATC	SISTEMA ORGANICO	SUBGRUPO FARMACOLOGICO	CÓDIGO ATC
HORMONAS SEXUALES MODULADORAS DEL SISTEMA GENITAL	ESTROGENOS NATURALES Y SEMISINTETICOS	SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	ESTROGENOS	G03CA57

INDICACIONES

Coadyuvante en el manejo de la vulvovaginitis y uretritis atrófica post menopáusica.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento se utiliza solamente en la vagina. No lo ingiera por vía oral.

COMO LLENAR EL APLICADOR

1. Retire la tapa del tubo
2. Coloque la parte inferior del aplicador, en la boca del tubo y enrosque.
3. Presione el tubo, para permitir que la crema ingrese al aplicador, hasta alcanzar la cantidad de crema prescrita por el médico.
4. Desenrosque el aplicador del tubo.

Copia No Controlada

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

COMO APLICAR LA CREMA

1. Acuéstese boca arriba con las piernas ligeramente flexionadas.
2. Introduzca el aplicador suavemente en la vagina.
3. Presione cuidadosamente el émbolo del aplicador hasta que la crema quede depositada dentro de la vagina.
4. Retire suavemente el aplicador y permanezca acostada unos minutos.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

Embarazo o sospecha de embarazo. Hemorragia uterina anormal sin diagnóstico. Cáncer de mama confirmado, antecedente o sospecha de este. Neoplasia estrógeno dependiente conocida o sospechada (por ejemplo, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial), sangrado genital o uterino, disfunción o enfermedad hepática. Enfermedad tromboembólica arterial activa o antecedentes o tromboembolia venosa. Disfunción o enfermedad hepática activa o crónica. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo, deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina), embolismo pulmonar, hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento (alcohol etílico, glicerol, parafina, metilparabeno, lauril sulfato de sodio, acido esteárico, cera blanca, propilenglicol y monoestearato de glicerol).

Advertencias: riesgos adicionales y/o aumento de los riesgos asociados a la terapia combinada de estrógenos-gestágeno. Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda, infarto de miocardio, cáncer endometrial, cáncer de mama invasivo, cáncer ovárico, demencia, enfermedad vesiculobiliar. posibilidad de inducción o exacerbación de los síntomas de angioedema. Aplica solamente para crema vaginal: con la utilización de la crema vaginal de estrógenos conjugados se puede presentar absorción sistémica.

Embarazo: No se debe utilizar durante el embarazo. Si se presenta el embarazo durante la administración de estrógenos conjugados crema, se deberá suspender de inmediato.

Lactancia: No se debe administrar estrógenos conjugados crema durante la lactancia. Se sabe que la administración de estrógeno a las madres en período de lactancia reduce la cantidad y la calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógenos en la leche de madres que recibían el medicamento. Se debe tener precaución cuando se administran estrógenos a mujeres en período de lactancia.
Su uso puede asociarse con elevaciones masivas de triglicéridos plasmáticos que lleven a pancreatitis y otras complicaciones en pacientes con alteraciones del metabolismo lipoproteico de origen familiar.

Anticoncepción: La crema vaginal con estrógenos el uso frecuente puede debilitar los dispositivos anticonceptivos de látex o de goma, como los condones o los diafragmas. Es posible que estos dispositivos no sean efectivos si los usa durante su tratamiento con crema vaginal de estrógeno. Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que funcionarán durante el tratamiento.

Los principios activos de los EC son fundamentalmente ésteres sulfatos de estrona, sulfatos de equilina y 17α/β- estradiol, que sustituyen la pérdida de la producción de estrógenos en las mujeres menopáusicas y alivian los síntomas menopáusicos. Los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, por lo que los estrógenos sin oposición aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales.

Copia Controlada

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

INTERACCIONES

Los datos de un estudio de interacción medicamentosa de dosis única con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona indican que las disposiciones farmacocinéticas de ambos fármacos no se alteran cuando los fármacos se coadministran. No se han realizado otros estudios clínicos de interacción medicamentosa con estrógenos conjugados.
Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores del CYP3A4 pueden afectar al metabolismo de los estrógenos. Los inductores del CYP3A4, como los preparados de Hierba de San Juan (Hypericum perforatum), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos, dando lugar posiblemente a una disminución de los efectos terapéuticos y/o cambios en el perfil de hemorragia uterina. Los inhibidores del CYP3A4, como eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir y zumo de pomelo, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estrógenos y producir efectos secundarios.

REACCIONES ADVERSAS

El riesgo de cualquier efecto adverso serio es mínimo para mujeres que emplean bajas dosis de estrógenos. El riesgo de proliferación endometrial debe ser considerado con el uso de estrógenos vaginales, con o sin efectos sistémicos. La terapia con estrógenos y estrógenos/progestina ha sido asociada con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares tales como infarto de miocardio y evento cerebrovascular como trombosis y embolismo pulmonar. Si se sospecha alguno de estos efectos la terapia debe ser suspendida inmediatamente.
Otros efectos adversos que se pueden presentar son los siguientes: dolor o inflamación de los senos, dolor de cabeza, náuseas, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, sangrado o manchado uterino (inusual o inesperado), discomfort vaginal, dolor o ulceración debida a objetos extraños, dolor abdominal o lumbar y leucorrea (descarga vaginal clara).
Controles de laboratorio: la administración de estrógenos se debe guiar con base en la respuesta clínica más que en los niveles hormonales (por ejemplo: estradiol, FSH).
En caso de presentarse reacciones adversas por favor reportar al correo: farmacoytecnovigilancia@faesfarma.com.co.

FARMACODINAMIA / FARMACOCINETICA

FARMACODINAMIA

La unión de los estrógenos al receptor de estrógenos produce la activación de receptores nucleares para unirse a elementos de respuesta a los estrógenos en ciertos genes diana. Esta cascada mecanicista da como resultado la acetilación de histonas, la alteración de la conformación de la cromatina y el inicio de la transcripción de ciertos fármacos específicos.

En estudios preclínicos, se sabe que los estrógenos conjugados tienen una potencia estrogénica similar a la estrona y los componentes de equilina de los estrógenos conjugados tienen una potencia similar en el hígado en comparación con el estradiol bioidéntico. También se ha probado y confirmado que los estrógenos conjugados presentan un perfil modulador selectivo del receptor de estrógenos que le permite tener un gran efecto beneficioso sobre el sistema óseo y cardiovascular.

Clínicamente, se sabe que la administración de estrógenos conjugados promueve la estabilidad vasomotora, mantiene la función genitourinaria y el crecimiento y desarrollo normales de las hormonas sexuales femeninas. También se ha demostrado que previene la pérdida ósea acelerada al inhibir la

Copia No Controlada

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

resorción ósea y restaurar el equilibrio de la resorción ósea. En el área hormonal, se ha demostrado que inhibe la hormona luteinizante y disminuye la concentración sérica de testosterona

FARMACOCINETICA

A. **Absorción**: Los estrógenos conjugados son solubles en agua y se absorben bien a través de la piel, las mucosas y el tracto gastrointestinal una vez liberados de la formulación del fármaco.
B. **Distribución:** La distribución de los estrógenos exógenos es similar a la de los estrógenos endógenos. Los estrógenos están ampliamente distribuidos en el cuerpo y generalmente se encuentran en mayor concentración en los órganos diana de las hormonas sexuales. Los estrógenos circulan en la sangre en gran parte unidos a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y a la albúmina.
C. **Metabolismo:** Los estrógenos exógenos se metabolizan de la misma manera que los estrógenos endógenos. Los estrógenos circulantes existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado. El estradiol se convierte reversiblemente en estrona, y ambos pueden convertirse en estriol, que es el principal metabolito urinario. Los estrógenos también se someten a recirculación enterohepática mediante la conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado, la secreción biliar de conjugados en el intestino y la hidrólisis en el intestino seguida de reabsorción. En las mujeres posmenopáusicas, una proporción significativa de los estrógenos circulantes existe como conjugados de sulfato, especialmente el sulfato de estrona, que sirve como depósito circulante para la formación de estrógenos más activos.
D. **Excreción:** El estradiol, la estrona y el estriol se excretan en la orina junto con los conjugados glucurónido y sulfato.No se han realizado estudios farmacocinéticos en poblaciones especiales, incluyendo pacientes con insuficiencia renal o hepática.

GRADO DE TOXICIDAD	DOSIS LETAL 50 (DL_{50})
LIGERAMENTE TÓXICO La sobredosis de estrógeno puede causar náuseas, vómitos, sensibilidad en los senos, mareos, dolor de vientre, somnolencia y fatiga en adultos y niños pequeños. Puede producirse hemorragia por deprivación en mujeres con sobredosis de estrógenos. Adoptar tratamiento sintomático si es necesario, ya que no hay desintoxicante especial.	ORAL (Rata) > 5000 mg/kg

PRESENTACIÓN DEL PRODUCTO	
DESCRIPCIÓN	Crema blanca de consistencia semisólida, con olor característico
COMPOSICIÓN	Cada 100 g de crema contiene 62,5 mg de estrógenos conjugados (equivalente a estrona sulfato de sodio 32,8 mg- 28,4 mg y equilina sulfato de sodio 14,1 mg – 19,1 mg)
PRESENTACIÓN	Caja de cartón con un tubo colapsible de aluminio por 43 g, con aplicador vaginal (cilindro de polietileno lineal y émbolo de polietileno de alta densidad pead). + inserto

Copia Controlada

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

CAJA	CÓDIGO DE BARRAS	CÓDIGO CUM
COMERCIAL	7707274721299	019993161-08
INSTITUCIONAL	7707274721558	019993161-08
CÓDIGO IUM	1E10339610021O6	

CODIFICACIÓN DEL LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO
8 DIGITOS NUMÉRICOS	MM/AAAA	MM/AAAA

CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL DE ENVASE / EMPAQUE

CAJA + TUBO COLAPSIBLE DE ALUMINIO X 43G + APLICADOR	MATERIAL	UND EMPAQUE	DIMENSIONES			
			ALTO (cm)	LARGO (cm)	ANCHO (cm)	PESO (g)
ENVASE PRIMARIO	Tubo colapsible de aluminio	43 g	3.5	14.2	2.2	50.5
ENVASE SECUNDARIO	Caja plegadiza en cartón	Tubo colapsible de aluminio x 43g + aplicador	3.9	15.1	2.5	68.5
EMBALAJE (EMPAQUE POR CORRUGADO)	Cartón Corrugado	200 plegadizas	30	43	35	14500
FORMA DE ALMACENAMIENTO	Estiba	4 pisos de 2 x 3 Corrugados				

MÉTODO DE INSPECCIÓN Y ENSAYO

Para **ATRIBUTOS**, según NTC-ISO 2859-1, niveles generales de inspección GII y GIII, Plan de muestreo simple para inspección normal.

Para **PRUEBAS FUNCIONALES y VARIABLES**, según NTC-ISO 2859-1, niveles especiales de inspección S, plan de muestreo simple para inspección normal.

AQL:	Defectos **CRITICOS**: 0,010 a 0,015	Defectos **MAYORES**: 0,025 a 1,0	Defectos **MENORES**: 1,5 a 6,5	Defectos **LEVES**: 1,5 a 6,5

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y/O PRECAUCIONES

Almacenar a una temperatura inferior a 30° +/- 2°C y 65 +/-5% humedad relativa. Proteger de la luz directa, mantener en su envase y empaque original. No refrigerar, ni congelar. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

REQUERIMIENTOS PARA EL TRANSPORTE

Vehículos adecuados, en perfecto estado de limpieza, dedicados al transporte exclusivo de medicamentos y/o materiales de envase y empaque relacionados. Deben proteger el producto de la temperatura y humedad extremas.

COPIA CONTROLADA

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

PARA SU ELIMINACIÓN
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Si el producto requiere ser tratado como desecho, contactar al titular del Registro Sanitario; ó utilizar los colectores de punto azul ubicados en supermercados y droguerías; o hacer la devolución al representante comercial informando que es para la destrucción. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

1) http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
2) https://www.drugbank.ca/
3) Dossier aprobado por Invima

Copia No Controlada

Este documento es propiedad intelectual de FAES FARMA COLOMBIA S.A.S, prohibida su reproducción total o parcial

CONTROL DE CAMBIOS DEL FORMATO			
FECHA	**DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO**	**NUEVA VERSIÓN**	**MODIFICADO POR**
10-Oct-2010	Nuevo	00	Director Técnico.
04-Ene-2021	Se realiza modificación de logo Actualización de registro sanitario, vida útil del producto y vigencia de registro.	04	Coordinador de control de calidad.
23-Sep-2021	Se realiza modificación de logo, márgenes, tipo de letra y tamaño, se modifica la vigencia del registro sanitario de 2019/03/25 a 2026/06/09, se actualiza el registro sanitario de INVIMA2009M-0009350 a INVIMA 2021M-0009350-R1. modifica el código de FT01/PRO03/DTC a FT28/PRO03 /DTC Se realiza modificación de condiciones de almacenamiento, indicaciones y contraindicaciones.	04.1	Asistente Sistema de Gestión de Calidad.
01-Jun-2022	Se cambia razón social en sello de propiedad, se incluyen reacciones adversas, farmacodinamia e interacciones.	05	Director Técnico/ Garantía y Control Calidad.
16-Ago-2022	Se realiza modificación de importador y titular de BCN MEDICAL S.A a FAES FARMA COLOMBIA S.A., Adicionalmente se elimina la casilla de Distribuidor.	06	Asistente Sistema de Gestión de Calidad.
14-Feb-2023	Actualización nueva imagen, título del documento, farmacodinamia, reacciones adversas, precauciones y peso de empaque terciario.	07	Director Técnico/ Garantía y Control Calidad
12-Feb-2024	Cambio de código por implementación de plataforma GxP: Antiguo (FO01/PRO01/DTC) Nuevo (FO025/DTC), cambio de logo y tipo de letra a nueva imagen corporativa, Se elimina fila de renovación de Reg Sanitario, y se agrega código IUM.	08	Director Técnico / Garantía y Control Calidad

Copia No Controlada

DATOS - FICHA TECNICA DE MEDICAMENTOS			
N	**CONCEPTO**		
1	**Nombre del medicamento: ETILEFRINA HCL 10MG/ ML**		
2	**Composición Cualitativa- Cuantitativa: Cada 1 ml contiene 10 mg de Etilefrina HCl**		
3	**Forma Farmacéutica: Solución Inyectable**		
4	**Datos Clínicos**	**Indicaciones terapéuticas**	Insuficiencia circulatoria aguda durante y después de enfermedades infecciosas, operaciones, partos, intoxicaciones e insuficiencia vital de los niños prematuros. Trastornos circulatorios hipotónicos en la astenia constitucional y enfermedades infecciosas crónicas, en la convalecencia de enfermedades infecciosas, operaciones y partos y en la edad escolar.
		Posología	Lactantes, 0,1-0,4 ml. Niños pequeños, 0,4-0,7 ml. Niños de edad escolar, 0,7-1 ml. La dosis usual es 10 mg por hora
		Vías de Administración	Subcutánea o IM
		Contraindicaciones	Hipertiroidismo. Hipertensión arterial. Feocromocitoma. Glaucoma de ángulo cerrado. Hipertrofia prostática con retención urinaria. Cardiopatía coronaria y cardiomiopatía obstructiva hipertrófica. Hipersensibilidad a la Etilefrina o a cualquier otro componente de las especialidades. No debe administrarse durante el 1er trimestre de embarazo.
		Advertencias y precauciones	Debe emplearse con precaución en pacientes con taquicardia severa, arritmias cardíacas o trastornos orgánicos cardiocirculatorios graves. Antes de iniciar el tratamiento debe excluirse una estenosis de las válvulas

			cardíacas o arterias centrales, como causa de la hipotensión.
		Interacciones	Los fármacos bloqueadores alfa y beta receptores adrenérgicos anulan la acción de Etilefrina La administración simultánea de guanetidina o antidepresivos tricíclicos, así como de mineral corticoide, simpaticomiméticos u otras sustancias de actividad similar (inhibidores MAO), pueden potenciar la acción de Etilefrina. Los hidrocarburos alifáticos halogenados pueden acentuar el efecto sobre el corazón, provocando la aparición de arritmias cardíacas.
		Uso en fertilidad, embarazo y Lactancia	No debe utilizarse durante el 1er trimestre del embarazo. Durante el 2º y 3er. trimestre sólo se debe utilizar después de una valoración minuciosa de las ventajas y riesgos del tratamiento, ya que puede deteriorar la perfusión uteroplacentaria y provocar relajación uterina. No debe administrase durante la lactancia, ya que no puede excluirse su paso a la leche de la madre.
		Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular maquinas	N/A
		Reacciones adversas	En pacientes sensibles a este tipo de sustancias, pueden presentarse palpitaciones, náuseas, taquicardia, dolor de cabeza, temblor de manos e inquietud. Estos efectos son breves y carecen de importancia. En pacientes susceptibles, no puede excluirse la aparición de dolor anginoso, arritmias cardíacas y elevaciones inesperadas de la presión arterial. En el caso de que se presenten estos síntomas, debe reducirse la dosis de Etilefrina.
		Sobredosis	Siguiendo las indicaciones de esta ficha, o a las instrucciones del médico, no pueden presentarse

			síntomas de intoxicación por este fármaco. En casos excepcionales, por administración de dosis realmente excesivas, por accidente o con premeditación, podrían presentarse algunos de los siguientes síntomas, característicos de la intoxicación por simpaticomiméticos: excitación, palpitaciones, sudoración, taquicardia, cefalea e hipertensión moderada, en general, acentuación de los efectos secundarios descritos anteriormente. En los casos agudos se recomienda la administración de fármacos alfa y beta-bloqueadores y si la sobredosificación es grave, deberán adoptarse medidas propias de cuidados intensivos.
5	**Propiedades Farmacológicas**	**Fármaco dinámicas**	La Etilefrina es un agente simpaticomimético de acción directa con elevada afinidad para los receptores alfa-1, beta-1 y beta-2. Por este motivo es capaz de potenciar la contractibilidad cardíaca y aumentar el gasto cardíaco elevando el volumen sistólico; por otra parte, eleva el tono venoso y la presión venosa central y provoca un aumento del volumen sanguíneo circulante. Se ha demostrado un efecto inótropo positivo en pacientes con rendimiento cardíaco normal o ligeramente alterado. El fármaco eleva la presión sistólica en mayor grado que la diastólica. Por consiguiente, en caso de alteraciones cardiovasculares funcionales el fármaco puede dar lugar a una mejoría de los síntomas subjetivos (tales como mareo, sensación de fatiga y tendencia a lipotimia), estabilizando los parámetros hemodinámicos.

		Farmacocinéticas	Después de la administración I.V., la concentración de Etilefrina en plasma muestra un descenso biexponencial; el semiperíodo de la fase alfa es 6.2 minutos, el de la fase beta terminal es de 2.2 horas. No se ha podido comprobar el paso de la barrera hematoencefálica al administrar la Etilefrina marcada radioactivamente a ratas. Se desconoce si la Etilefrina atraviesa la barrera placentaria o aparece en la leche de la madre. La Etilefrina se metaboliza principalmente en el hígado. El metabolito principal es Etilefrina conjugada con ácido sulfúrico y la eliminación renal de éste es 44.4% de la dosis administrada en el plazo de 24 horas. La proporción de Etilefrina libre recuperada en la orina es 28.3%; el ácido 3-hidroximandélico supone un 3.5% del fármaco eliminado por vía renal. No se dispone de muestras evidentes que permitan sugerir que algunos de los metabolitos son activos. Después de administrar Etilefrina marcada con tritio, en la orina se recuperó el 75-80% de la radiactividad total. Ya que la Etilefrina y sus conjugados se excretan principalmente por vía renal, es posible que puedan acumularse en los riñones de pacientes con nefropatía.
6	**Datos Farmacéuticos**	**Lista de excipientes**	Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico para ajustar pH, agua para inyección
		Vida útil - estabilidad (Física-Química)	2 Años
		Modo de conservación	Lugar seco , protegido de la luz y temperatura entre 15 y 30 °C

7	Titular (es)	REPRESENTACIONES FARMACEUTICAS DE COLOMBIA S.A.S
8	Fabricante (s)	ARBORFARMA S.A.S.
9	Ciudad/País de Origen	CALI-COLOMBIA
10	Registro Sanitario INVIMA	2015M-0016320

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL PRODUCTO	ETOMIDATO 2 mg/ mL
DESCRIPCIÓN	Emulsión de color blanco opalescente, sobre blanco roto, pH 8,0 - 8,5
FORMA FARMACÉUTICA	Emulsión inyectable
COMPOSICION	1 ml de emulsión inyectable contiene 2 mg de etomidato. 10 ml de emulsión inyectable (= 1 ampolla) contienen 20 mg de etomidato. Excipientes con efecto conocido: Una ampolla (10 ml) de emulsión inyectable contiene: Aceite de soja, refinado 1,0 g Sodio (como oleato de sodio) 0,23 mg
INDICACIONES TERAPÉUTICAS	Etomidato 2 mg/ml está indicado para la inducción de la anestesia general en adultos, lactantes y bebés mayores de 6 meses, niños y adolescentes.
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	Posología En todos los pacientes, la dosis debe ajustarse según la respuesta individual y los efectos clínicos. Deben seguirse las siguientes recomendaciones posológicas: *Adultos y adolescentes* Como regla general, la dosis hipnótica eficaz es de 0,3 mg de etomidato por kg de peso corporal, correspondientes a 0,15 ml de Etomidato 2 mg/ml por kg de peso corporal. Por lo anterior una ampolla es suficiente para inducir un sueño de 4 a 5 minutos en adultos. La hipnosis puede prolongarse con inyecciones adicionales de Etomidato 2 mg/ml. La cantidad total no debe exceder las 3 ampollas (30 ml). *Población pediátrica* En niños menores de 15 años, la dosis necesaria para obtener la misma profundidad y duración de sueño, puede ser hasta un 30% mayor respecto a la dosis de adultos.
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	*Pacientes de edad avanzada* Los pacientes de edad avanzada deben recibir una sola dosis entre 0,15 y 0,2 mg de etomidato por kg de peso corporal y la dosis debe ajustarse después según sus efectos. *Otros grupos especiales de pacientes* La dosis de etomidato debe reducirse en los pacientes con cirrosis hepática o en aquellos que hayan recibido previamente neurolépticos, opiáceos o sedantes. Forma de administración Vía intravenosa Etomidato 2 mg/ml debe inyectarse estrictamente por vía intravenosa y lentamente, por lo general durante 30 segundos y si es preciso por fracciones. Debe evitarse la inyección intraarterial. La inyección paravenosa causa dolor local intenso. El uso de analgésicos narcóticos o diazepam como premedicación y durante la cirugía reducirá los movimientos musculares espontáneos descontrolados (mioclonía), que se evidencian en algunos pacientes tras la administración de Etomidato 2 mg/ml. Dado que el etomidato no tiene ningún efecto analgésico, se recomienda administrar un opioide adecuado 1- 2 minutos antes del Etomidato, por ejemplo Fentanilo vía intravenosa. El producto debe ser utilizado únicamente por médicos entrenados en intubación endotraqueal. Deben estar disponibles equipos para respiración artificial.

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL PRODUCTO	ETOMIDATO 2 mg/ mL
CONTRAINDICACIONES	Hipersensibilidad al etomidato, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos. Debe evitarse el tratamiento con Etomidato 2 mg/ml en los recién nacidos y niños hasta los 6 meses de edad, excepto por indicación imprescindible durante el tratamiento hospitalario.
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	*Advertencias especiales* Una inyección de Etomidato 2 mg/ml solo debe administrarse por vía intravenosa. La inducción con Etomidato 2 mg/ml puede ir acompañada de una ligera y transitoria disminución de la presión arterial debido a una reducción de la resistencia vascular periférica (especialmente después de la administración previa de droperidol). En pacientes debilitados en los que la hipotensión puede ser peligrosa, se deben tomar las siguientes medidas: 1. Antes de la inducción, se debe obtener una vía de acceso intravenoso para el mantenimiento del volumen circulatorio sanguíneo. 2. En la medida de lo posible, debe evitarse utilizar otros agentes inductores. 3. La inducción debe llevarse a cabo con el paciente en posición supina. 4. El fármaco debe inyectarse lentamente (ej.: 10 ml/ minuto). El etomidato inhibe la biosíntesis corticosuprarrenal de esteroides. Las dosis de inducción únicas de etomidato pueden generar insuficiencia suprarrenal transitoria y disminuir los niveles séricos de cortisol y aldosterona, insensibles a la administración de ACTH. Cuando se utiliza etomidato para la inducción, el incremento posoperatorio del cortisol sérico observado tras la inducción con tiopentona, se retrasa aproximadamente durante 3 a 6 horas. Durante la administración de Etomidato 2 mg/ml, se pueden observar mioclonías y dolor en el sitio de inyección, que es generalmente leve, especialmente cuando se inyecta en una vena pequeña sin dilución previa. Esto puede evitarse en gran medida mediante la administración intravenosa de una pequeña dosis de opioides adecuados como el fentanilo, entre 1 y 2 minutos antes de la inducción. Para reducir al mínimo el riesgo de dolor local, deben utilizarse las venas de mayor calibre. Etomidato 2 mg/ml debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos por la disminución potencial del gasto cardíaco, que se ha informado con dosis superiores a las recomendadas .
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	Si existe preocupación por los pacientes sometidos a estrés intenso, particularmente aquellos con disfunción corticosuprarrenal, debe considerarse la suplementación con cortisol exógeno (por ejemplo, entre 50 y 100 mg de hidrocortisona). En tales situaciones, no es útil la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH. La supresión prolongada de cortisol y aldosterona endógenos puede ser consecuencia directa de la perfusión continua o por dosis repetidas de etomidato. Por lo tanto, debe evitarse el uso de etomidato para el mantenimiento de la anestesia. En tales situaciones, no es útil la estimulación de la glándula suprarrenal con ACTH. El etomidato debe utilizarse con precaución en pacientes gravemente enfermos incluyendo los pacientes con sepsis. La dosis de etomidato debe reducirse en los pacientes con cirrosis hepática o en los que ya han recibido neurolépticos, opiáceos o medicamentos sedantes. Pueden aparecer movimientos espontáneos en uno o más grupos musculares especialmente cuando no se ha administrado premedicación. Estos movimientos se han atribuido a la desinhibición subcortical. Estos pueden prevenirse en gran medida mediante la administración intravenosa de pequeñas dosis de fentanilo, droperidol o diazepam de 1 a 2 minutos antes de la inducción con Etomidato-Lipuro 2 mg/ml.

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL PRODUCTO	ETOMIDATO 2 mg/ mL
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	En experimentos con animales, Etomidato 2 mg/ml ha demostrado tener potencial porfirogénico. Por lo tanto, no debe administrarse en pacientes con alteraciones hereditarias de la biosíntesis del grupo hemo, a menos que no exista una alternativa más segura. *Precauciones de empleo* Dado que Etomidato 2 mg/ml no tiene efecto analgésico, durante los procedimientos quirúrgicos deben utilizarse analgésicos apropiados. Si se usa para narcosis de corta duración, debe administrarse un analgésico potente, por ejemplo fentanilo, antes o simultáneamente con el Etomidato 2 mg/ml. Etomidato 2 mg/ml solo puede ser utilizado por médicos expertos en intubación endotraqueal. Cuando se utiliza Etomidato 2 mg/ml, deben estar disponibles equipos de reanimación para tratar la depresión respiratoria y la posibilidad de apnea. Etomidato 2 mg/ml contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio (como oleato de sodio) por ampolla, se considera esencialmente exento de sodio
INTERACCIONES	El efecto hipnótico del etomidato puede aumentarse por: • Fármacos neurolépticos. • Opioides. • Benzodiacepinas. • Alcohol. La inducción con etomidato puede estar acompañada por una reducción ligera y transitoria de la resistencia vascular periférica, que puede aumentar el efecto de otros fármacos reductores de la presión arterial. *Alfentanilo* Se ha informado que la administración simultánea de etomidato con alfentanilo disminuye la vida media terminal del etomidato a aproximadamente 29 minutos. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta, ya que las concentraciones de etomidato pueden disminuir por debajo del umbral hipnótico. *Fentanilo* Cuando se administra con fentanilo por vía intravenosa, la depuración plasmática total y el volumen de distribución del etomidato se reducen en un factor de 2 a 3 y no hay cambios en la vida media. Cuando se administra etomidato conjuntamente con fentanilo por vía intravenosa puede ser necesario reducir la dosis. *Ketamina* La administración conjunta de etomidato y ketamina no parece tener efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas o los parámetros farmacocinéticos de la ketamina o de su principal metabolito, la norketamina. *Bloqueantes neuronales adrenérgicos, α-bloqueantes* La combinación con anestésicos generales conduce al aumento del efecto hipotensor de estas sustancias. *Bloqueantes de los canales de calcio (verapamilo, diltiazem)* Su combinación con anestésicos generales da como resultado aumento del efecto hipotensor y también retraso AV. *Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)* Debido a las peligrosas interacciones entre los anestésicos generales y los IMAO, normalmente debe interrumpirse su administración 2 semanas antes de la cirugía.

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL PRODUCTO	ETOMIDATO 2 mg/ mL
FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA	Embarazo No se ha establecido todavía la seguridad del uso de Etomidato 2 mg/ml durante el embarazo. En los animales, el etomidato no tiene ningún efecto primario sobre la fertilidad, ni efectos embriotóxicos ni teratogénicos primarios. A las dosis tóxicas para la madre en ratas, se observó disminución de la supervivencia. Solo debe utilizarse Etomidato 2 mg/ml durante el embarazo si el beneficio potencial justifica los riesgos para el feto. Durante la anestesia obstétrica, el etomidato puede atravesar la barrera placentaria. Las puntuaciones de Apgar de los recién nacidos cuyas madres han recibido etomidato son comparables a las de los niños nacidos después de la utilización de otros agentes hipnóticos. En el neonato se observó un descenso transitorio de los niveles de cortisol durante cerca de 6 horas, tras la administración de etomidato a la madre. Los valores mínimos permanecieron en el rango normal. Lactancia El etomidato se excreta en la leche materna. Se debe tener precaución cuando se administra Etomidato 2 mg/ml a una madre lactante. Si durante el periodo de lactancia se debe administrar Etomidato 2 mg/ml, la madre debe interrumpir la lactancia y no reiniciarla hasta 24 horas después de la administración; la leche materna secretada durante este periodo se debe desechar.
REACCIONES ADVERSAS	Al igual que la mayoría de anestésicos generales, el etomidato puede afectar las funciones respiratorias y vasculares. Asimismo puede producir movimientos musculares involuntarios y afectar con frecuencia las funciones suprarrenales. Las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de la siguiente manera: Muy frecuentes (≥ 1/10) Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) Muy raras (< 1/10.000) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) Ver tabla en el inserto del producto. *Notificación de reacciones adversas* Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.
SOBREDOSIS	Síntomas Una sobredosis de etomidato, administrada en bolo, profundiza el sueño y puede causar depresión respiratoria e incluso paro respiratorio, en cuyo caso es obligatorio instaurar soporte respiratorio adecuado.También se ha observado hipotensión en estos casos.La sobredosis puede deprimir la secreción cortical. Esto puede estar asociado con desorientación y retraso en el despertar. Tratamiento El tratamiento depende de la naturaleza y de la intensidad de los síntomas, incluyendo si es necesario el soporte respiratorio.Además de las medidas de apoyo (por ejemplo, de respiración) puede ser necesario administrar entre 50 y 100 mg de hidrocortisona (no ACTH).Debe estar disponible todo el equipo y los medicamentos que normalmente se requieren en los procedimientos anestésicos generales.

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL PRODUCTO	ETOMIDATO 2 mg/ mL
PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	Grupo farmacoterapéutico: Otros anestésicos generales. Código ATC: N01AX07. Mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos El efecto del etomidato comienza a corto plazo y la duración del efecto hipnótico es corta, como resultado de la redistribución y la inactivación metabólica. Una dosis única de 0,3 mg por kg de peso corporal conduce a una pérdida de conciencia al cabo de 30 a 60 segundos y a una narcosis de 3 a 5 minutos de duración, seguida por el sueño. Otros efectos farmacológicos El etomidato suprime la función de la corteza suprarrenal. El etomidato inhibe la producción de cortisol en las células suprarrenales mediante el bloqueo reversible de la enzima de síntesis de esteroides 11-β- hidroxilasa. La supresión del cortisol no responde a la administración de ACTH y se prolonga hasta 8 horas después de una dosis única de 0,3 mg/kg de etomidato. La inhibición de la síntesis de cortisol es reversible y depende de la concentración plasmática del etomidato. Los movimientos musculares involuntarios observados tras la administración de etomidato son resultado de la desinhibición de excitaciones fisiológicas diencefálicas, similares a las mioclonías presentes durante el sueño fisiológico. Se ha descrito que el etomidato posee propiedades anticonvulsivas y un efecto protector de las células cerebrales frente a lesiones provocadas por hipoxia. Dado que el etomidato no posee efecto analgésico, en todos los procedimientos quirúrgicos se requiere la administración concomitante de un analgésico.
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	Absorción Puesto que Etomidato 2 mg/mL se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100%. Distribución El etomidato se separa rápidamente de las partículas oleosas tras la inyección. Esto se evidencia con la concentración plasmática del etomidato, que es comparable a la de la formulación acuosa. La unión a proteínas plasmáticas del etomidato (principalmente a la albúmina) es de aproximadamente el 75%, y disminuye en casos de insuficiencia renal o lesión hepática crónica. El etomidato se distribuye rápidamente en el cerebro y otros tejidos. El volumen de distribución total es de aproximadamente 4,5 L/ kg. La rápida distribución desde el compartimento central al compartimento periférico y al compartimento periférico profundo, así como la elevada velocidad de eliminación, generan la rápida disminución de la concentración plasmática 30 minutos después de la administración única. Después la concentración plasmática disminuye más lentamente. Biotransformación y eliminación El paso principal de biotransformación es la hidrólisis del éster etílico en el hígado. Una pequeña proporción también sufre N-desalquilación oxidativa. Todos los metabolitos detectados son farmacológicamente inactivos. La vida media de eliminación es relativamente larga (vida media de eliminación terminal de 2 a 5 horas), a pesar de la tasa de extracción hepática elevada debido a la redistribución lenta del etomidato desde el compartimento periférico más profundo. Alrededor del 75% de la dosis administrada de etomidato se excreta por la orina en las primeras 24 horas, principalmente en forma de metabolitos. Otras vías de excreción desempeñan un papel de menor importancia. El principal metabolito en la orina (aproximadamente el 80%) es el producto de la hidrólisis del etomidato, denominado ácido R-(+)-1-(α-metilbencil)-5-imidazolcarboxílico. Solo el 2% del etomidato se excreta sin cambios en la orina. La vida media de las partículas lipídicas es corta. No se ha observado acumulación.
DATOS FARMACÉUTICOS	Lista de excipientes: Aceite de soja refinado, Triglicéridos de cadena media, Glicerol, Lecitina de huevo, Oleato de sodio, Agua para preparaciones inyectables. Incompatibilidades Etomidato 2 mg/mL no debe mezclarse con ningún otro medicamento. Período de validez *Sin abrir* 2 años. *Después de la primera apertura* Debe utilizarse inmediatamente. *Tras la dilución o reconstitución* No procede.

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

NOMBRE DEL PRODUCTO	ETOMIDATO 2 mg/ mL
PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES	La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Las ampollas se deben agitar antes de su uso para asegurar una distribución homogénea. La emulsión solo se debe utilizar si permanece homogénea y de color blanco lechoso después de agitarla. Las ampollas no se deben utilizar cuando se observan dos capas tras su agitación. Si la ampolla muestra signos de deterioro, no debe utilizarse. Etomidato 2 mg/mL no contiene conservantes antimicrobianos. La emulsión debe extraerse en condiciones asépticas con una jeringa e inyectarse inmediatamente después de abrir la ampolla, ya que las emulsiones oleosas favorecen el crecimiento microbiano. Las fracciones no utilizadas deben desecharse. Los fármacos utilizados conjuntamente con Etomidato 2 mg/mL, como los analgésicos, deben administrarse consecutivamente a través de la misma vía o por cánulas venosas separadas. Etomidato 2 mg/mL puede inyectarse en la sonda de perfusión del cloruro de sodio isotónico, si ésta fue detenida temporalmente.
CONDICIONES ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperatura inferior a 25 °C. No congelar. Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.
MÉTODO DE DESECHO	La disposición final del medicamento se debe realizar de acuerdo a la normativa ambiental aplicable en materia de residuos peligrosos y residuos hospitalarios. Los medicamentos no usados y vencidos en poder del cliente pueden ser remitidos a B.Braun Medical S.A. para la destrucción a través del Plan de Gestión de Devolución Posconsumo.

VIDA ÚTIL	24 MESES			**CÓDIGO ATC**	N01AX07
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0009083-R1	**MODALIDAD**	IMPORTAR Y VENDER	**VIGENCIA**	6-sep.-2024
TITULAR	B. Braun Melsungen AG - Melsungen, Alemania		**FABRICANTE**	B. Braun Melsungen AG - Berlín, Alemania	

PRESENTACIÓN COMERCIAL	**DESCRIPCIÓN**	**CUM**
	Caja por 10 ampollas de vidrio por 10 ml	1999783801

DESCRIPCIÓN DEL ENVASE	**TIPO**	**MATERIAL**	**UNIDADES CONTENIDAS**	**INFORMACIÓN CONTENIDA**
	Ampolla de vidrio transparente e incoloro.	Vidrio tipo I	1	Nombre y Concentración, Composición, Forma Farmacéutica, Lote/Fecha de Vencimiento/Fecha de Fabricación, Condiciones de Almacenamiento, Contenido, Fabricante, Importador, Registro sanitario.

DESCRIPCIÓN DEL EMPAQUE	**TIPO**	**MATERIAL**	**UNIDADES CONTENIDAS**	**INFORMACIÓN CONTENIDA**
	Caja Plegadiza	Cartón	10	Nombre y Concentración, Composición, Forma Farmacéutica, Lote/Fecha de Vencimiento/Fecha de Fabricación, Condiciones de Almacenamiento, Contenido, Fabricante, Importador, Registro sanitario.

REFERENCIAS	3662993 Etomidato 2 mg/ml (10 x 10)
BENEFICIOS AMBIENTALES	Los envases y empaques de este producto, presentan características de reciclaje a partir de un adecuado proceso de separación en la fuente.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO
Implanon NXT®, 68 mg. Implante para uso subdérmico

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Implanon NXT® es un implante radiopaco, no biodegradable, de solo progestágeno, flexible, precargado en un aplicador desechable, estéril, listo para usar.
Cada implante radiopaco contiene 68 mg de etonogestrel; la tasa de liberación es de aproximadamente 60-70 mcg/día en la semana 5-6 y ha disminuido aproximadamente a 35-45 mcg/día al finalizar el primer año, aproximadamente a 30-40 mcg/día al finalizar el segundo año y aproximadamente a 25-30 mcg/día al finalizar el tercer año de uso. Su novedoso aplicador está diseñado para ser operado con una mano, y ayudar a la correcta inserción subdérmica del implante.

3. FORMA FARMACÉUTICA:
Implante para uso subdérmico.
Varilla flexible radiopaca, no biodegradable, de color blanco a blanquecino, blanda, con una longitud de 4 cm. y un diámetro de 2 mm

4. FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

4.1. INDICACIÓN TERAPÉUTICA:
Anticoncepción

4.2. POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
Antes de la inserción de Implanon NXT® se deberá descartar la posibilidad de un embarazo
Se recomienda fuertemente a los profesionales de la salud participar en una sesión de entrenamiento para familiarizarse con el uso del aplicador de Implanon NXT®, y las técnicas para la inserción y retiro del Implanon NXT®, y en los casos en que se aplique, solicitar supervisión antes de insertar o remover el implante.
Antes de la inserción de Implanon se recomienda leer con cuidado las instrucciones de inserción y retiro del implante en el punto 4.2.3. “Cómo se inserta Implanon NXT®” y el punto 4.2.4. “Cómo se retira Implanon NXT®”.
Para mayor ilustración del procedimiento de inserción y remoción del inserto, videos demostrativos han sido publicados en el enlace: www.ImplanonNXTvideos.com
Póngase en contacto con la oficina local de MSD *(dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)* para obtener más información.

Si no está seguro de los pasos necesarios para insertar y/o extraer Implanon NXT de manera segura, no intente realizar el procedimiento.

4.2.1. Cómo se usa Implanon NXT®: Implanon NXT® es un anticonceptivo hormonal de acción prolongada. Se inserta un implante único por vía subdérmica, y puede ser dejado en su sitio de inserción hasta por 3 años. Se recomienda retirar el implante antes de pasados 3 años desde el momento de su inserción. Se deberá informar a la usuaria que puede solicitar la extracción de Implanon en cualquier momento. Los médicos pueden considerar reemplazar antes el implante en mujeres de mayor peso corporal (ver sección 4.4.1 “Advertencias”). Luego de la extracción del implante, la inserción inmediata de otro implante proporcionará protección anticonceptiva continua. Si la mujer no desea continuar

usando Implanon NXT® pero desea seguir evitando un embarazo, debe recomendarse otro método anticonceptivo.
Para asegurar la efectividad y la extracción de Implanon NXT® sin complicaciones, es necesario que Implanon NXT® sea insertado en forma correcta, directamente debajo de la piel, de acuerdo con las instrucciones. **Si el implante no se inserta de acuerdo con las instrucciones (Sección 4.2.3. "Cómo insertar Implanon NXT®"), y en el día correcto (Ver Sección 4.2.2 "Cuando se inserta IMPLANON® NXT, esto puede resultar en un embarazo no planeado** Un implante insertado a un nivel más profundo que subdérmicamente (inserción profunda) podría ser no palpable y la localización y/o remoción pueden ser difíciles (ver secciones 4.2.4 "cómo remover Implanon NXT ® y 4.4.1. "Advertencias")
Implanon NXT® debe ser insertado subdérmicamente inmediatamente debajo de la piel, en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante. El sitio de inserción se encuentra sobre el músculo tríceps a unos 8-10cm (3-4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y 3-5cm (1.25-2 pulgadas) posterior a (debajo de) el surco entre los músculos bíceps y tríceps. Esta ubicación es escogida con el fin de evitar los grandes vasos sanguíneos y los nervios que se encuentran dentro y alrededor del surco. (Ver Figuras 2a y 2b).
Inmediatamente después de la inserción, la presencia del implante puede ser verificada por palpación. En el caso en que el implante no pueda ser palpado, o cuando su presencia sea dudosa, (vea la sección 4.2.3 "cómo insertar Implanon NXT®").
El envase de Implanon NXT® contiene una tarjeta para la usuaria que registra el número del lote del implante. Se solicita al personal de salud registrar en ésta tarjeta la fecha de inserción, el brazo en el que se realizó la inserción, y el día de retiro tentativo del implante. El envase también contiene etiquetas auto adhesivas para el personal de salud, mostrando el número del lote.

4.2.2. Cuándo se inserta Implanon NXT®:
IMPORTANTE: Descartar el embarazo antes de insertar el implante.
El momento de la inserción depende de la historia anticonceptiva reciente de la mujer, de la siguiente forma:

Sin uso previo de anticoncepción hormonal en el último mes:
El implante deberá ser insertado entre los días 1 y 5 del ciclo menstrual (el día 1 es el primer día de su menstruación), incluso si la mujer aún está sangrando.
Si se inserta según las recomendaciones, no es necesario un anticonceptivo de respaldo. Si se desvía de la fecha recomendada de la inserción, se debe aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo.

Cambio de un método anticonceptivo a Implanon NXT®

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico):
El implante deberá ser insertado preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contenga las sustancias activas) del AOC anterior, pero como máximo el día posterior al período usual sin comprimidos, o luego del último comprimido placebo del AOC anterior. En el caso de haber utilizado un anillo vaginal o un

parche transdérmico, el implante deberá ser insertado preferiblemente el día de su extracción, pero como máximo cuando debería realizarse la próxima aplicación.
Si se inserta según las recomendaciones, no es necesario un anticonceptivo de respaldo. Si se desvía de la fecha recomendada de la inserción, se debe aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo.

Cambio de un método con progestágeno solo (píldora de solo progestágeno, inyectable, otro implante, o de un sistema intrauterino [SIU]):
Como existen varios métodos anticonceptivos de solo progestágenos, la inserción del implante deberá ser realizada de la siguiente forma:

- Anticonceptivos inyectables: Insertar el implante el día que corresponda a la siguiente inyección.
- Píldoras de solo progestágeno: Una mujer puede cambiarse de una píldora de solo progestágeno a Implanon NXT® cualquier día del mes. El implante deberá ser insertado dentro de las 24 horas siguientes a la administración de la última tableta.
- Implante anticonceptivo/ Endoceptivo intrauterino: Insertar el implante el mismo día que el implante previo / Endoceptivo sea removido.

Si se inserta según las recomendaciones, no es necesario un anticonceptivo de respaldo. Si se desvía de la fecha recomendada de la inserción, se debe aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo.

Luego de un aborto

- Primer trimestre: El implante debe ser insertado dentro de los 5 días siguientes a un aborto en el primer trimestre.
- Segundo trimestre: Inserte el implante entre 21 y 28 días después del aborto en el segundo trimestre.

Si se inserta según las recomendaciones, no es necesario un anticonceptivo de respaldo. Si se desvía de la fecha recomendada de la inserción, se debe aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo.

Post-parto

- Lactancia: El implante deberá ser insertado después de la cuarta semana post-parto (vea 4.6. “Uso durante el embarazo y la lactancia”). Se debe aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo.

- Mujeres no lactantes: El implante deberá ser insertado entre los días 21 y 28 post-parto. Si se inserta según las recomendaciones, no es necesario un anticonceptivo de respaldo. Si el implante es insertado después de 28 días post parto, se debe aconsejar a la mujer el uso de un método de barrera hasta 7 días después de la inserción. Si ha mantenido relaciones sexuales, debe excluirse el embarazo.

4.2.3. Cómo insertar Implanon NXT®

La base para una inserción y posterior remoción exitosas de Implanon NXT® es una cuidadosa y correcta aplicación subdérmica del implante en el brazo no dominante, de acuerdo con las instrucciones. Ambos, el prestador del servicio de salud y la mujer, deberán ser capaces de sentir el implante debajo de la piel, luego de su inserción.

El implante debe ser insertado de forma subdérmica, debajo de la piel en la cara interna de la parte superior del brazo no dominante.

- Un implante insertado a un nivel más profundo que de manera subdérmica (inserción profunda) podría ser no palpable y la localización y/o remoción puede ser difícil (ver secciones 4.2.4 “cómo remover Implanon NXT® y 4.4.1. “Advertencias”).
- Si el implante es insertado profundamente, puede ocurrir daño vascular o nervioso. Las inserciones profundas o incorrectas se han asociado con parestesias (debidas a daño nervioso) y migración del implante (debido a inserción intramuscular o facial), y, en raros casos, con inserción intravascular.

La inserción de Implanon NXT® debe ser llevada a cabo bajo condiciones asépticas y solo por parte de un prestador de servicios de salud calificado, que esté familiarizado con el procedimiento. La inserción del implante solo debe ser realizada con el aplicador precargado.

Procedimiento de Inserción:

Para asegurar que el implante es insertado justo bajo la piel, el prestador del servicio de salud debe estar posicionado para ver el avance de la aguja mirando el aplicador desde un lado y no desde arriba del brazo. Desde la vista lateral, el sitio de inserción y el movimiento de la aguja justo bajo la piel puedan ser claramente visualizados.

Para fines ilustrativos, las figuras representan el brazo interno izquierdo.

- Haga que la mujer se coloque acostada en decúbito supino sobre la mesa de examen con su brazo no dominante flexionado a nivel del codo, y en rotación externa, de manera que su mano esté debajo de su cabeza (o tan cerca como sea posible) (figura 1)



Figura 1

- Identifique el sitio de inserción, que está en el lado interno del brazo no dominante. El sitio de inserción está sobre el músculo tríceps, aproximadamente a 8-10 cm (3-4 pulgadas) del epicóndilo medial del húmero y 3-5cm (1.25-2 pulgadas) después (debajo) del surco entre los músculos bíceps y tríceps. (Figuras 2ª, 2b y 2c). Esta ubicación es escogida con el fin de evitar los grandes vasos sanguíneos y los

nervios dentro y alrededor del surco. Si no es posible insertar el implante en esta ubicación (por ejemplo en una mujer de brazos delgados), debe insertarse lo más atrás posible del surco.

- Haga dos marcas con un marcador quirúrgico: Primero, marque el punto donde el implante será insertado, y después, haga una marca a 5 centímetros (2 pulgadas) proximal (hacia el hombro) a la primera marca (figura 2a y 2b). Esta segunda marca (marca para guía) servirá como guía de dirección durante la inserción.

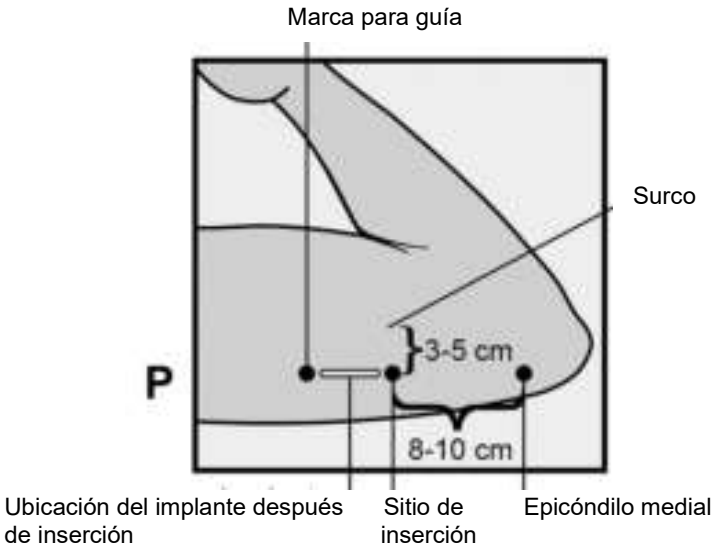


Figura 2a

P, proximal (hacia el hombro);
D, distal (hacia el codo)

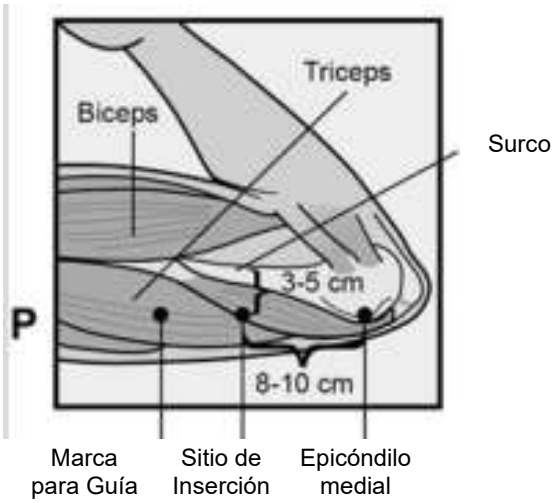


Figura 2b

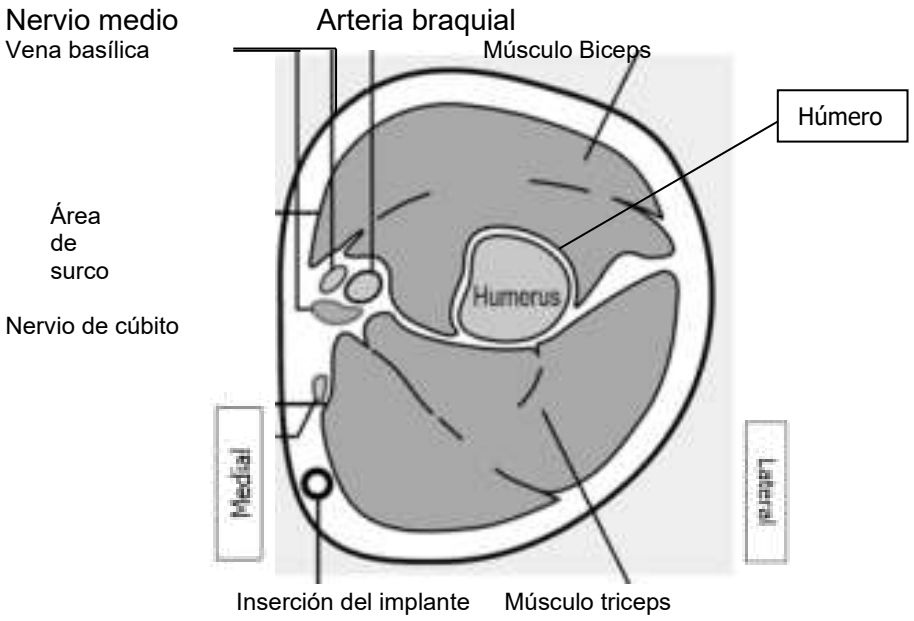


Figura 2b

Sección transversal del brazo izquierdo superior, como visto desde el codo
Medial (lado interno del brazo)
Lateral (lado externo del brazo)

- Después de marcar el brazo, confirme que el sitio esté en la ubicación correcta en el lado interno del brazo.
- Limpie la piel desde el área de inserción hasta la marca para guía con una solución antiséptica.
- Anestesie el área de inserción (por ejemplo, con spray anestésico, o inyectando 2 ml. de lidocaína al 1% debajo de la piel a lo largo del túnel de inserción planeado).
- Retire de su envase el aplicador estéril precargado que tiene el implante de Implanon NXT®. El aplicador no debe ser utilizado si la esterilidad está en duda.
- Sostenga el aplicador por encima de la aguja en el área de superficie texturizada. Retire el capuchón transparente de protección de la aguja deslizándolo horizontalmente en la dirección de la flecha lejos de la aguja (figura 3). Si éste capuchón no sale fácilmente, el aplicador no deberá ser usado. Usted deberá ver el implante de color blanco en la punta de la aguja. **No toque el deslizador de color morado hasta que haya insertado completamente la aguja debajo de la piel, porque haciendo esto, se retraerá la aguja y liberará de forma prematura el implante del aplicador.**

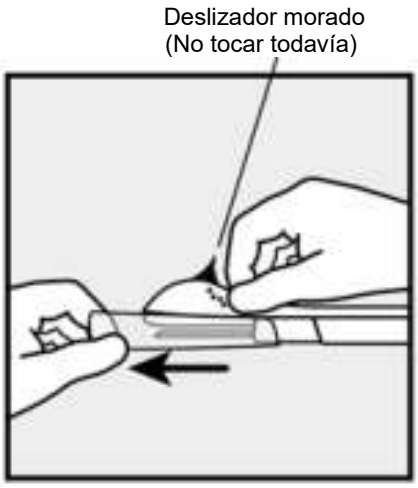


Figura 3

- Si el control deslizante púrpura se suelta prematuramente, reinicie el procedimiento con un nuevo aplicador.
- Con su mano libre, estire la piel alrededor del sitio de inserción hacia el codo (figura 4).

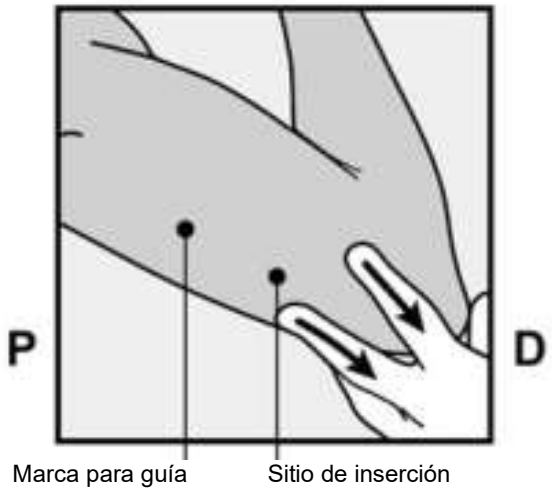


Figura 4

- **El implante debe estar insertado de manera subdérmica justo debajo de la piel** (ver Sección 4.4.1 “Advertencias**”.**
  Para asegurarse de que el implante se inserte justo debajo de la piel, usted debe posicionarse para ver el avance de la aguja mirando el aplicador desde un lado y no desde arriba del brazo. Desde la vista lateral, puede ver claramente el sitio de inserción y el movimiento de la aguja justo debajo de la piel (Ver Figura 6).

- Puncione la piel con la punta de la aguja suavemente angulada a menos de 30° (figura 5a)



Figura 5a

- Inserte la aguja hasta que el bisel (abertura inclinada de la punta) quede justo debajo de la piel (y no más) (Figura 5b). Si insertó la aguja más profundo del bisel, retire la aguja hasta que solo quede el bisel debajo de la piel,
- Descienda el aplicador a una posición casi horizontal. Para facilitar la colocación subdérmica levante la piel con la aguja mientras desliza la aguja en toda su longitud (Figura 6). Usted puede sentir una ligera resistencia, pero no aplique una fuerza excesiva. **Si la aguja no es insertada en su totalidad, el implante no quedará correctamente colocado**.

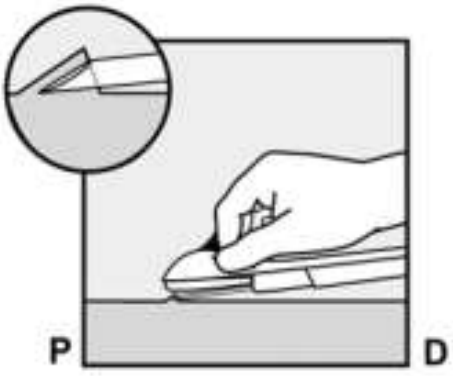


Figura 5b

Si la punta de la aguja sale de la piel antes de que la inserción de la aguja se complete, la aguja debe retirarse y reajustarse a la posición subdérmica antes de completar el procedimiento de inserción.



Figura 6

- Mantenga el aplicador en la misma posición, con la aguja insertada en su totalidad (Figura 7). De ser necesario, usted puede utilizar su mano libre para estabilizar el aplicador.



Figura 7

- Desbloquee el deslizador de color morado empujándolo ligeramente hacia abajo (Figura 8a). Mueva el deslizador completamente hacia atrás hasta que se detenga. **No mueva ( ) el aplicador mientras mueve el deslizador morado (figura 8b).** El implante está ahora en su posición subdérmica final y la aguja está bloqueada dentro del cuerpo del aplicador. El aplicador ahora puede ser removido (Figura 8c).



Figura 8a

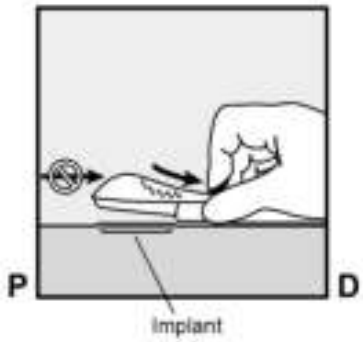


Figura 8b

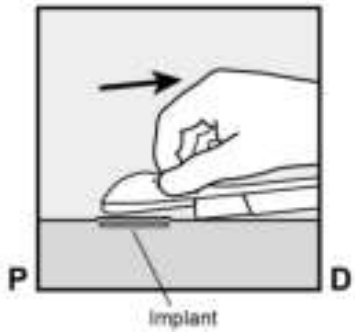


Figura 8c

Si el aplicador no se mantiene en la misma posición durante este procedimiento o si el deslizador morado no se mueve completamente hacia atrás hasta que se detenga, el implante no se insertará correctamente y puede sobresalir del sitio de inserción.
Si el implante sobresale del sitio de inserción, retire el implante y realice un nuevo procedimiento en el mismo sitio de inserción con un nuevo aplicador. **No empuje el implante que sobresale de nuevo en la incisión.**

- Aplique una pequeña venda adhesiva sobre el sitio de inserción.
- **Siempre verifique por palpación la presencia del implante en el brazo de la mujer inmediatamente después de la inserción.** Palpando ambos extremos del implante, usted será capaz de confirmar la presencia de la varilla de 4 cm. (figura 9). Ver sección “Si la varilla no es palpable después de la inserción”.



Figura 9

- Pida a la paciente que palpe el implante.
- Aplique un vendaje a presión con gasa estéril para minimizar la contusión. La paciente puede retirar el vendaje compresivo en 24 horas, y el vendaje pequeño adhesivo sobre el sitio de inserción en 3-5 días.
- Complete la Tarjeta de Usuaria y entréguesela a la paciente para que la guarde. También complete las etiquetas adhesivas y adhiéralas a la historia médica de la paciente.
- El aplicador es para un solo uso y debe ser debidamente desechado acorde con las regulaciones locales para el manejo de desperdicios con riesgo biológico.

Si la varilla no es palpable después de la inserción:
Si usted no puede palpar el implante, o duda acerca de su presencia, el implante puede no estar insertado o éste puede estar insertado profundamente:

- Revise el aplicador. La aguja debe estar totalmente retraída y solo la punta del obturador de color morado debe ser visible. Use otros métodos para confirmar la presencia del implante. Dado la naturaleza radio opaca del implante, los métodos adecuados para su localización son: Rayos X bidimensional y Tomografía computarizada por rayos X (TAC). Ultrasonografía (ecografía) con un transductor linear de alta frecuencia (10 MHz o mayor), o Resonancia magnética nuclear (RMN) pueden ser usadas. En el caso en que estos métodos diagnósticos fallen, se recomienda verificar la presencia del implante midiendo el nivel de etonogestrel en una muestra de sangre de la mujer. En este caso MSD le facilitará el protocolo apropiado.
- **Hasta que usted haya verificado la presencia del implante, la mujer debe usar un método anticonceptivo no hormonal.**
- Los implantes profundamente colocados deben ser localizados y eliminados tan pronto como sea posible para evitar el potencial de migración a distancia (ver sección 4.4.1).

4.2.4. Cómo extraer Implanon NXT®:

La extracción del implante solo debe realizarse bajo condiciones asépticas por un profesional de la salud que esté familiarizado con la técnica de remoción. **Si usted no está familiarizado con la técnica de remoción del implante comuníquese con la oficina local de MSD** *(dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)* **para obtener más información**.
Antes de iniciar el procedimiento de remoción, el profesional de la salud deberá evaluar la ubicación del implante. Verifique la localización exacta del implante en el brazo por palpación.
Si el implante no es palpable, consulte la Tarjeta de usuario o registro médico para verificar el brazo que contiene el implante. Si el implante no se puede palpar, puede estar ubicado profundamente o haber migrado. Considere que puede estar cerca de vasos y nervios. La extracción de implantes no palpables solo debe ser realizada por un profesional de la salud con experiencia en la remoción de implantes profundamente colocados y familiarizado con la localización del implante y la anatomía del brazo. Póngase en contacto con la oficina local de MSD *(dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)* para obtener más información.
Ver sección abajo “localización y remoción del implante no palpable” si el implante no puede ser palpable.

Procedimiento para la remoción de un implante que es palpable

Para fines ilustrativos, las figuras muestran el brazo interno izquierdo

- Haga que la mujer se recueste boca arriba sobre la mesa. El brazo debe colocarse con el codo flexionado y la mano debajo de la cabeza (o lo más cerca posible) (consulte la Figura 1)
- Localice el implante por palpación. Empuje hacia abajo el extremo del implante más cercano al hombro (Figura 10) para estabilizarlo; debe aparecer un abultamiento que indique la punta del implante más cercana al codo. Si la punta no aparece, la extracción del implante puede ser más desafiante y debe ser realizada por proveedores con experiencia en la eliminación de implantes más profundos. Póngase en contacto con la oficina local de MSD *(dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)* para obtener más información.
- Marque el sitio distal (el extremo más cercano al codo), con un marcador quirúrgico.

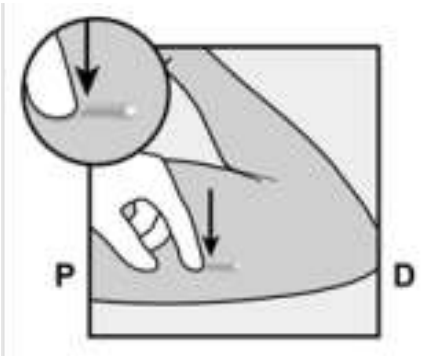


Figura 10

P, proximal (hacia el hombro);
D, distal (hacia el codo)

- Limpie el sitio con una solución antiséptica.

- Anestesie el sitio por ejemplo, con 0.5 a 1.0 ml de lidocaína al 1%, donde la incisión será realizada (figura 11). Asegúrese de inyectar el anestésico local **debajo** del implante, manteniéndolo cerca de la superficie de la piel. La inyección de anestésico local sobre el implante puede dificultar la extracción.

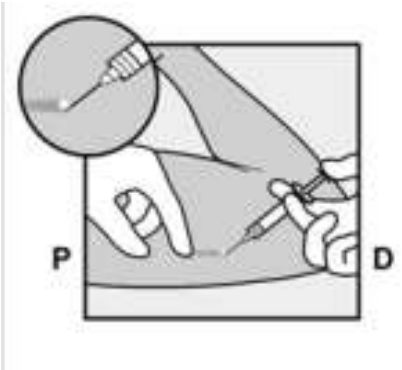


Figura 11

- Empuje hacia abajo el extremo del implante mas cercano al hombro (figura 12), para estabilizarlo durante todo el procedimiento. Iniciando cerca del extremo del implante mas cercano al hombro, haga una incisión longitudinal (paralela al implante) de 2mm hacia el codo. Tenga cuidado de no cortar la punta del implante.



Figura 12

- La punta del implante debe salir de la incisión. Si no lo hace suavemente empuje el implante hacia la incisión, hasta que la punta sea visible. Tome el implante con pinzas, y, si es posible extraiga el implante (figura 13). Si es necesario, retire suavemente el tejido adherente de la punta del implante mediante una disección roma. Si la punta del implante no está expuesta después de la disección roma, realice una incisión en la cubierta del tejido y luego retire el implante con las pinzas (Figuras 14 y 15).

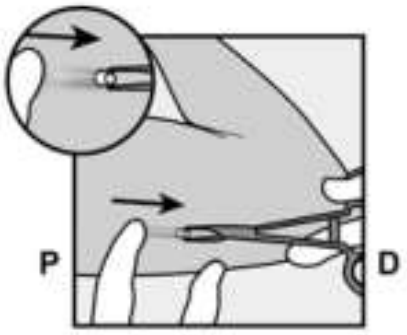


Figura 13

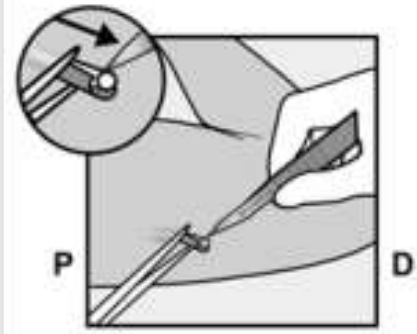


Figura 14



Figura 15

Si la punta del implante no se hace visible al hacer la incisión, inserte la pinza (preferiblemente pinzas mosquitos curvas, con las puntas apuntando hacia arriba) superficialmente por la incisión (figura 16). Agarre suavemente el implante y luego tome la pinza con su otra mano (figura 17). Con una segunda pinza diseque cuidadosamente el tejido alrededor del implante y sujete el implante (figura 18). El implante podrá ahora ser removido. Si no puede agarrar el implante, detenga el procedimiento y envíe a la mujer con un profesional de la salud con experiencia en extracciones complejas o comuníquese con la oficina local de MSD *(dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)*.



Figura 16



Figura 17

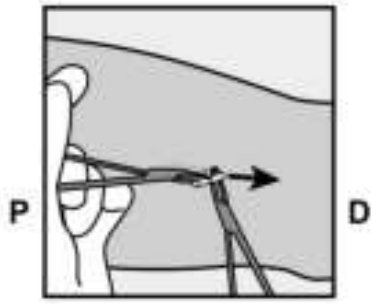


Figura 18

- Confirme que todo el implante de 4 cm haya sido removido midiendo su longitud. Ha habido reportes de implantes rotos que permanecen en el brazo de la paciente. En algunos casos, ha sido reportada una remoción difícil del implante roto. Si un implante parcial (menos de 4 cm) es removido, la pieza remanente debe ser removida siguiendo las instrucciones en la sección 4.2.4. “Cómo remover Implanon NXT®”.
- Si la mujer desea continuar usando Implanon NXT®, un nuevo implante puede ser insertado inmediatamente después de remover el anterior, utilizando la misma incisión siempre que el sitio esté en la ubicación correcta. (Vea la sección 4.2.5. "como reemplazar Implanon NXT®”).
- Después de extraer el implante, cierre la incisión con un adhesivo estéril que cierre la herida.
- Aplique gasa estéril con vendas a presión, para evitar los hematomas. La mujer puede remover el vendaje compresivo después de 24 horas, y el adhesivo estéril que cierra la herida luego de 3 a 5 días.

Localización y remoción de un implante no palpable
Ha habido informes ocasionales de la migración del implante; por lo general esto implica un movimiento menor relativo a la posición original (véase también la sección 4.4.1 “Advertencias”), pero puede conducir a que el implante no sea inicialmente palpable en la ubicación en la que se colocó. Un implante que ha sido profundamente insertado o ha migrado puede no ser palpable y por lo tanto los procedimientos de escaneo, como se describe a continuación, puede ser necesarios para la localización.

Un implante no palpable siempre debe estar localizado antes de intentar la remoción. Dado la naturaleza radio opaca del implante, los métodos adecuados para su localización son: Rayos X bidimensional y Tomografía computarizada por rayos X (TAC). Ultrasonografía (ecografía) con un transductor linear de alta frecuencia (10 MHz o mayor), o Resonancia magnética nuclear (RMN) pueden ser usadas. Una vez que el implante se ha localizado en el brazo, el implante debe ser removido por un profesional de la salud con experiencia en la extracción de implantes colocados profundamente y familiarizado con la anatomía del brazo. El uso de la guía del ultrasonido durante la extracción debe ser considerado.

Si el implante no se puede encontrar en el brazo después de los intentos de localización compresivos, considere la aplicación de las técnicas de imagen en el pecho debido a que se han reportado eventos raros de la migración a la vasculatura pulmonar. Si el implante se encuentra en el pecho, pueden ser necesarios procedimientos quirúrgicos o

endovasculares para la eliminación; Los profesionales de la salud familiarizados con la anatomía del pecho deben ser consultados.
Si en cualquier momento estos métodos de imagen fallan para localizar el implante, la determinación del nivel de sangre de etonogestrel se puede utilizar para la verificación de la presencia del implante. Póngase en contacto con la oficina local *de MSD (dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)*, para obtener más instrucciones.

Si el implante migra dentro del brazo, la extracción puede requerir un procedimiento quirúrgico menor con una incisión más grande o un procedimiento quirúrgico en una sala de operaciones. La eliminación de los implantes insertados profundamente debe llevarse a cabo con precaución con el fin de ayudar a evitar daños a las estructuras neurales o vasculares más profundas en el brazo.

La cirugía exploratoria y sin conocimiento de la ubicación exacta del implante no es en ningún caso aconsejado.

Por favor póngase en contacto con la oficina de MSD local *(dpoc.colombia@merck.com, teléfono 5924400)* para obtener más instrucciones.

4.2.5. Cómo reemplazar Implanon NXT®: El reemplazo inmediato puede ser llevado a cabo después del retiro del implante previo y es similar al procedimiento descrito en la sección 4.2.3. “como insertar Implanon NXT®”.
El nuevo implante puede ser insertado en el mismo brazo, y a través de la misma incisión a partir de la cual fue removido el implante anterior, siempre que el sitio esté en la ubicación correcta es decir, a 8-10 cm del epicóndilo medial del húmero y 3-5 cm posterior a (debajo) del surco (Ver sección 4.2.3).. Si se va a usar la misma incisión para insertar un nuevo implante, use anestesia en el sitio de inserción (por ej. con 2 ml. de lidocaína al 1%) aplicados debajo de la piel, comenzando en el sitio de la incisión de remoción, a lo largo del “canal de inserción”, y siga los mismos pasos descritos en las instrucciones de inserción.

4.3. CONTRAINDICACIONES: No se deberán utilizar anticonceptivos de solo progestágeno en presencia de cualquiera de las condiciones enumeradas a continuación. En el caso de que cualquiera de las condiciones aparezca por primera vez durante el uso de Implanon NXT®, se deberá interrumpir de inmediato el uso del producto.

- Conocimiento o sospecha de embarazo
- Tromboembolismo venoso activo.
- Presencia o sospecha de tumores malignos sensibles a los esteroides sexuales.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Presencia o historia de enfermedad hepática severa siempre y cuando los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes de Implanon NXT®.

4.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO:

4.4.1. Advertencias: Si aparece cualquiera de las condiciones / factores de riesgo mencionados a continuación, los beneficios del uso de progestágenos deberán ser

evaluados frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y considerados con la paciente antes de que decida utilizar Implanon NXT®. En el caso de agravamiento, exacerbación o aparición de cualquiera de estas condiciones, la paciente deberá comunicarse con su prestador de servicios de salud. Luego el prestador de servicios de salud deberá decidir la discontinuación o no del uso de Implanon NXT®.

Carcinoma de Seno

- El riesgo de cáncer de seno aumenta en general con el avance de la edad. El uso de anticonceptivos orales combinados (AOCs) aumenta ligeramente el riesgo del diagnóstico de cáncer de seno. Este aumento del riesgo desaparece en forma gradual dentro de los 10 años siguientes a la discontinuación del uso del AOC y no está relacionado con la duración de su uso, sino con la edad de la mujer cuando utiliza el AOC. Para los respectivos grupos etarios, se calculó que la cantidad esperada de casos diagnosticados por cada 10.000 mujeres que utilizan AOCs combinados (hasta 10 años después de discontinuarlos) respecto de las que nunca los utilizaron, durante el mismo período, es de: 4,5/4 (16-19 años); 17,5/16 (20-24 años); 48,7/44 (25-29 años); 110/100 (30-34 años); 180/160 (35-39 años); y 260/230 (40-44 años). En usuarias de métodos anticonceptivos que sólo contienen progestágenos, el riesgo posiblemente sea de una magnitud similar al asociado con los AOCs combinados. Sin embargo, para estos métodos, la evidencia es menos concluyente. En comparación con el riesgo de tener cáncer de seno en algún momento de la vida, el mayor riesgo asociado con los AOCs es bajo. Los casos de cáncer de seno diagnosticado en usuarias de AOCs tienden a estar menos avanzados que en las que no utilizaron AOCs. El elevado riesgo observado en las usuarias de AOCs puede deberse a un diagnóstico más temprano, a efectos biológicos del AOC o a una combinación de ambos.

Enfermedad hepática

- Cuando se presenten alteraciones agudas o crónicas de la función hepática, la mujer deberá ser referida a un especialista para examen y consulta.

Eventos trombóticos y otros eventos vasculares

- Las investigaciones epidemiológicas asociaron el uso de AOCs combinados con una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV, trombosis de venas profundas y embolismo pulmonar). Si bien se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo para el etonogestrel (el metabolito biológicamente activo del desogestrel) utilizado como anticonceptivo en ausencia de un componente estrogénico, el implante deberá ser extraído en el caso de una trombosis confirmada. También se deberá considerar la extracción del implante en el caso de inmovilización a largo plazo debida a cirugía o a enfermedad. Aunque Implanon NXT® es un anticonceptivo de solo progestágeno, se recomienda evaluar los factores de riesgo que se sabe aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y arterial. Las mujeres con antecedentes de trastornos tromboembólicos deberán ser informadas acerca de la posibilidad de una recurrencia.

- Ha habido reportes post mercadeo de eventos tromboembólicos serios venosos y arteriales, incluyendo casos de embolia pulmonar (algunos fatales), trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, y apoplejías, en mujeres que están utilizando implantes de etonogestrel. Implanon NXT® debe ser removido en el caso de una trombosis.

Presión sanguínea elevada

- Si durante el uso de Implanon NXT® se desarrolla hipertensión sostenida, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, Implanon NXT® debe ser removido.

- Efecto en el metabolismo de carbohidratos y lípidos
  Si bien los progestágenos pueden afectar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que utilizan anticonceptivos con progestágeno solo. Sin embargo, las mujeres con diabetes deberán ser observadas cuidadosamente durante el uso de anticonceptivos con progestágeno solo.

- Las mujeres que están siendo tratadas por hiperlipidemia deben ser monitoreadas de cerca si ellas eligen utilizar Implanon NXT®. Algunos progestágenos pueden elevar los niveles de LDL y pueden hacer más difícil el control de la hiperlipidemia.

Cloasma

- Ocasionalmente puede presentarse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de Implanon NXT®.

Peso corporal

- El efecto anticonceptivo de Implanon NXT® está relacionado con los niveles plasmáticos de etonogestrel, los cuales están inversamente relacionados con el peso corporal, y disminuyen con el tiempo luego de la inserción. La experiencia clínica en mujeres de mayor peso durante el tercer año de uso es limitada. Por lo tanto, no puede excluirse que el efecto anticonceptivo en estas mujeres durante el tercer año de uso pueda ser inferior al observado en las mujeres de peso normal. En consecuencia, los prestadores de servicios de salud pueden considerar un reemplazo más temprano del implante en las mujeres de mayor peso.

Complicaciones de la inserción

- Puede ocurrir expulsión del implante, especialmente si el mismo no se inserta de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en el punto 4.2.3 “Cómo insertar Implanon NXT®’, o como consecuencia de una inflamación local.

- Hay reportes de migración del implante dentro del brazo desde el sitio de inserción lo cual puede ser relacionado a una inserción profunda (ver también sección 4.2.3. “Cómo insertar Implanon NXT®”) o con fuerzas externas (por ej., manipulación del implante o deportes de contacto). En raros casos se han reportado en el post mercadeo implantes localizados en los vasos sanguíneos de los brazos y la arteria pulmonar, la cual podría estar relacionada a inserciones profundas o inserciones intravasculares. En casos donde el implante fue migrado dentro del brazo desde el sitio de inserción, la localización puede ser más difícil y la extracción puede requerir un procedimiento quirúrgico menor con una incisión larga o un procedimiento quirúrgico en una sala de cirugía. En casos donde el implante fue migrado a la arteria pulmonar, procedimientos quirúrgicos o endovasculares pueden ser necesarios (ver

también sección 4.2.4. “Cómo extraer Implanon NXT®”). Si en algún momento el implante no puede ser palpado, su localización y remoción es recomendada. Si el implante no es removido, la anticoncepción y el riesgo de efectos no deseados relacionados con los progestágenos pueden perdurar más allá del tiempo deseado por la mujer.

Quistes ováricos

- Con todos los anticonceptivos hormonales de dosis bajas puede ocurrir desarrollo folicular, y ocasionalmente el folículo puede crecer más allá del tamaño que alcanzaría en un ciclo normal. Generalmente, estos folículos aumentados de tamaño desaparecen espontáneamente. Frecuentemente, son asintomáticos; en algunos casos se asocian con dolor abdominal leve. Raramente requieren intervención quirúrgica.

Embarazos ectópicos

- La protección que brindan los anticonceptivos tradicionales con progestágeno solo contra los embarazos ectópicos no es tan buena como la de los AOCs combinados, los cuales se han asociado con ovulaciones frecuentes durante el uso de estos métodos. A pesar de que Implanon NXT® inhibe la ovulación de manera consistente, en el diagnóstico diferencial se deberá tener en cuenta el embarazo ectópico si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Otras condiciones

- Las condiciones que se enumeran a continuación han sido reportadas tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero no se ha establecido una asociación con el uso de progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición relacionada con otosclerosis y angioedema (hereditario).

4.4.2. Examen médico / consultas:
Antes de iniciar o reinstituir Implanon NXT® se deberá elaborar una historia médica completa (incluyendo antecedentes médicos familiares) y excluir la posibilidad de embarazo. Se deberá medir la presión arterial y realizar un examen físico, orientado por las contraindicaciones (Sección 4.3. “Contraindicaciones”) y las advertencias (Sección 4.4.1. “Advertencias”). Se recomienda un nuevo control médico de la paciente tres meses después de la inserción de Implanon NXT®. En este control, se deberá medir la presión arterial y se deberá averiguar acerca de toda pregunta, molestias o aparición de efectos no deseados. La frecuencia y la naturaleza de los futuros controles periódicos deberán adaptarse a cada paciente, según el criterio clínico.
Se deberá advertir a las pacientes de que Implanon NXT® no brinda protección contra el VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

4.4.3. Eficacia reducida con medicamentos concomitantes: La eficacia de Implanon NXT® puede disminuir cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos que disminuyen la concentración plasmática de Etonogestrel (Ver sección 4.5.1. ‘Interacciones’).

4.4.4. Cambios en el patrón de sangrado menstrual: Durante el uso de Implanon NXT® las mujeres pueden presentar cambios en el patrón de sangrado menstrual. Estos pueden incluir cambios en la frecuencia del sangrado (ausente, disminuido, más frecuente o continuo), intensidad (reducido o aumentado), o duración. Se ha reportado amenorrea en cerca de 1 en 5 mujeres, mientras que otras 1 de 5 mujeres reportaron sangrado frecuente y/o prolongado. La dismenorrea tendió a mejorar durante el uso de Implanon NXT®. El patrón de sangrado experimentado durante los primeros tres meses es ampliamente predictivo de los futuros patrones de sangrado para muchas mujeres. La información, el asesoramiento y el uso de un registro de sangrado diario pueden mejorar la aceptación de la mujer de un patrón de sangrado. Se deberá realizar una evaluación del sangrado vaginal sobre una base ad hoc, lo cual puede incluir un examen para excluir patología ginecológica o un embarazo.

4.4.5. Implante roto o doblado *in situ*
Ha habido reportes de implantes rotos o doblados remanentes en el brazo de la paciente. Según datos *in vitro*, cuando los implantes están rotos o doblados, la tasa de liberación del etonogestrel puede estar ligeramente aumentada. Este cambio no se espera que tenga efectos clínicamente significativos.
Cuando un implante es removido, es importante removerlo en su totalidad. [Ver la Sección. 4.2.4. “Cómo remover Implanon NXT®].

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

4.5.1. Interacciones
Nota: la información para prescribir de Medicamentos concomitantes debe ser consultada con el fin de identificar interacciones potenciales.

- Influencia de otros medicamentos sobre Implanon NXT®

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros productos medicinales pueden provocar hemorragia menstrual inesperada y/o falla del anticonceptivo.
Las interacciones que se mencionan a continuación fueron publicadas en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados pero en ocasiones también con anticonceptivos que contienen progestágeno solo).

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con productos medicinales o herbales que inducen enzimas microsomales, específicamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden aumentar la depuración, reduciendo la concentración plasmática de las hormonas sexuales y pueden disminuir la efectividad de Implanon NXT®. Estos productos incluyen: fenitoina, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo RItonavir) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleosida (por ejemplo Efavirenz), y la medicación herbal hierba de San Juan.
La inducción enzimática puede ocurrir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente dentro de unas pocas semanas. Después de la discontinuación de la terapia, la inducción enzimática puede durar cerca de 28 días.
Cuando son co-administradas con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores de la

transcriptasa reversa no nucleósida (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones con medicamentos para el tratamiento contra el virus de Hepatitis C (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestinas, incluyendo etonogestrel. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.
Las mujeres que reciben cualquiera de los medicamentos que inducen enzimas hepáticas o productos herbales mencionados anteriormente deberán ser advertidas de que la eficacia de Implanon NXT® se pueda ver reducida. Si se decide continuar usando Implanon NXT®, las mujeres deben ser advertidas de usar un método anticonceptivo no hormonal además de Implanon NXT® durante el tiempo de administración concomitante del medicamento, y durante 28 días después de su discontinuación.
La administración concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 por ejemplo ketoconazol, itraconzaol, claritromicina) o inhibidores o inhibidores moderados de CYP3A4 (por ejemplo fluconazo, ditiazem, eritromicina) pueden incrementar las concentraciones séricas de progestinas, incluyendo etonogestrel.

- Influencia de Implanon NXT® sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (ej. ciclosporina), o disminuir (ej. lamotrigina).

4.5.2. Parámetros de laboratorio:
Los datos obtenidos con los AOCs combinados demostraron que los esteroides anticonceptivos pueden afectar algunos parámetros de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de pruebas de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), por ej., globulina fijadora de corticoesteroides y fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal. Se desconoce en qué grado esto es aplicable también a los anticonceptivos con progestágeno solo.

4.6. Embarazo y lactancia:
No se recomienda el uso de Implanon NXT® durante el embarazo. Si durante el uso de Implanon NXT® se produce un embarazo, el implante deberá ser extraído. Los estudios realizados en animales demostraron que las dosis muy elevadas de sustancias progestagénicas pueden causar masculinización en fetos femeninos. Estudios epidemiológicos extensos no han revelado mayor riesgo de defectos congénitos en niños de mujeres que utilizaron AOCs antes del embarazo, ni efectos teratogénicos cuando se utilizaron AOCs involuntariamente durante el embarazo. Si bien esto probablemente se aplica a todos los AOCs, no resulta claro si también corresponde a Implanon NXT®.

Los datos de farmacovigilancia obtenidos con varios productos que contienen etonogestrel y desogestrel (el etonogestrel es un metabolito del desogestrel) tampoco indican un riesgo elevado.

Datos clínicos indican que Implanon NXT® no afecta la producción ni la calidad (concentraciones de proteínas, lactosa o grasa) de la leche materna. Sin embargo, pequeñas cantidades de etonogestrel se excretan en la leche materna. Sobre la base de una ingesta diaria promedio de leche de 150 ml/kg, la dosis diaria media de etonogestrel

en el lactante, calculada después de un mes de liberación de etonogestrel, es de alrededor de 27ng/kg/día. Esto corresponde aproximadamente al 2,2% de la dosis diaria materna ajustada al peso corporal y aproximadamente al 0,2% de la dosis materna diaria absoluta. Posteriormente, la concentración de etonogestrel en la leche disminuye con el tiempo durante el período de lactancia.

Hay datos a largo plazo disponibles obtenidos de 38 niños cuyas madres recibieron un implante durante las semanas 4 a 8 después del parto. Estos niños fueron amamantados durante un período medio de 14 meses y seguidos hasta los 36 meses de edad. La evaluación del crecimiento y el desarrollo físico y psicomotor no indicó diferencias en comparación con los lactantes cuyas madres utilizaban un DIU (n=33). No obstante, se deberá seguir cuidadosamente el desarrollo y el crecimiento del niño. Sobre la base de los datos disponibles, Implanon NXT® puede ser utilizado durante la lactancia y debe ser insertado después de la 4ª semana post-parto.

4.7. Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria:
Sin efectos observados

4.8. Eventos adversos

4.8.1. Eventos adversos serios
Ver sección 4.4.1. (“Advertencias”)

4.8.2 Otros posibles efectos adversos
Durante el uso de Implanon NXT®, es posible que las mujeres presenten cambios en el patrón de sangrado menstrual. Estos pueden incluir cambios en la frecuencia del sangrado (ausente, menor, más frecuente o continuo), intensidad (reducida o aumentada), o duración. Se reportó amenorrea en cerca de 1 en 5 mujeres, mientras otras 1 en 5 mujeres reportaron sangrado frecuente y/o prolongado. Ocasionalmente, se ha reportado sangrado abundante. En pruebas clínicas, los cambios en el sangrado fueron la causa más común para suspender el tratamiento (cerca del 11%). La dismenorrea tendió a mejorar mientras se usó Implanon NXT®. El patrón de sangrado experimentado durante los tres primeros meses es ampliamente predictivo de los patrones futuros de sangrado para muchas mujeres.

Los posibles efectos no deseados reportados en las pruebas clínicas fueron listados en la tabla siguiente. La asociación no ha sido confirmada ni refutada

Sistema orgánico	**Reacción adversa según el término del MedDRA[1]**		
	Muy comunes > 1/10	**Comunes < 1/10, ≥ 1/100**	**Poco comunes < 1/100, ≥ 1/1000**
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal		Faringitis, rinitis, infección de las vías urinarias
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales		Aumento del apetito	

Sistema orgánico	Reacción adversa según el término del MedDRA[1]		
	Muy comunes > 1/10	**Comunes < 1/10, ≥ 1/100**	**Poco comunes < 1/100, ≥ 1/1000**
Trastornos psiquiátricos		Labilidad afectiva, estado de ánimo depresivo, nerviosismo, disminución de la libido	Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Migraña, somnolencia
Trastornos vasculares		Oleadas de calor	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas, flatulencia	Vómitos, constipación, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia	Hipertricosis, erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios			Disuria
Aparato reproductor y trastornos mamarios	Sensibilidad en los senos, dolor en los senos, menstruación irregular	Dismenorrea, quiste ovárico	Secreción genital, molestia vulvovaginal, galactorrea, aumento de tamaño de los senos, prurito genital
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Dolor en el sitio del implante, reacción en el sitio del implante, fatiga, enfermedad similar a la gripe, dolor	Pirexia, edema
Investigaciones	Aumento de peso	Disminución de peso	

[1] Se lista el término del MedDRA (versión 10.1) más apropiado para describir una determinada reacción adversa. No se listan sinónimos o condiciones relacionadas, aunque estos también se deberán tener en cuenta.

En un estudio clínico de Implanon NXT®, en el cual se pidió a los investigadores examinar el sitio del implante después de la inserción, fueron reportadas reacciones en el sitio del implante en el 8.6% de las mujeres. Eritema fue la complicación más frecuente en el sitio del implante reportada durante y/o muy poco después de la inserción, ocurriendo en 3.3% de los sujetos. Adicionalmente, fueron reportados hematoma (3.0%), moretones (2.0%), dolor (1.0%) e hinchazón (0.7%).

Durante la vigilancia post-mercadeo, se ha observado un aumento clínicamente relevante de la presión arterial en raros casos. También ha sido reportada seborrea. Puede ocurrir reacciones anafilácticas, urticaria, angioedema, (agravamiento del) angioedema y/o agravamiento del angioedema hereditario.

La inserción o la extracción del implante pueden causar cierta contusión, irritación local ligera, dolor o prurito local. Puede ocurrir fibrosis en el sitio de inserción, se puede formar una cicatriz o desarrollar un absceso. Pueden ocurrir parestesia o eventos similares a la parestesia. La expulsión o migración del implante fueron reportadas, incluyendo raramente la migración a la pared torácica. En casos raros, los implantes se han encontrado dentro de la vasculatura incluyendo la arteria pulmonar. Algunos casos de implantes se encuentran dentro de la arteria pulmonar reportando dolor de pecho y / o desórdenes respiratorios (cómo disnea, tos o hemoptisis); otros han sido reportados como asintomáticos (ver sección 4.4.1. 'Advertencias'). Podría ser necesaria una intervención quirúrgica para extraer el implante.

En raras ocasiones, se han reportado embarazos ectópicos (vea sección 4.4.1. "advertencias").

Han sido reportados un número de efectos indeseables (graves) en mujeres que están utilizando anticonceptivos (combinados orales). Estos incluyen trastornos tromboembólicos venosos, trastornos tromboembólicos arteriales, tumores dependientes de hormonas (p.ej., tumores hepáticos, cáncer de seno) y cloasma, algunos de los cuales son discutidos con mayor detalle en la sección 4.4. "Advertencias y Precauciones especiales de uso".

4.9. Sobredosis

Siempre se deberá extraer un implante antes de insertar uno nuevo. No se dispone de datos acerca de sobredosis con etonogestrel. No se han informado efectos nocivos serios de sobredosis con el uso de anticonceptivos en general.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas: (Grupo farmacoterapéutico: Progestágenos, clasificación ATC G03AC08)

El Implanon NXT® es un implante no biodegradable, radiopaco, que contiene etonogestrel, para uso subdérmico, precargado en un aplicador estéril, desechable, novedoso. El etonogestrel es el metabolito biológicamente activo del desogestrel, un progestágeno ampliamente utilizado en los AOCs. Se deriva estructuralmente de la 19-nortestosterona y se une con gran afinidad a los receptores de progesterona de los órganos blanco. El efecto anticonceptivo del etonogestrel se logra principalmente por

inhibición de la ovulación. No se observaron ovulaciones durante los primeros dos años de uso del implante y sólo raramente durante el tercer año. Además de la inhibición de la ovulación, el etonogestrel también produce cambios en el moco cervical, los cuales dificultan el paso de los espermatozoides. Se realizaron pruebas clínicas en mujeres de 18 a 40 años de edad. Aunque no se hizo una comparación directa, la eficacia anticonceptiva pareció ser por lo menos comparable a la conocida para los anticonceptivos orales combinados (más del 99%). El alto grado de protección contra el embarazo se logra, entre otras razones, porque la acción anticonceptiva de Implanon NXT® no depende de la adherencia a un régimen diario, semanal o mensual por parte de la mujer. La acción anticonceptiva del etonogestrel es reversible, lo cual se manifiesta por la rápida normalización del ciclo menstrual después de la extracción del implante. Aunque el etonogestrel inhibe la ovulación, la actividad ovárica no se suprime por completo. Las concentraciones medias de estradiol se mantienen por encima del nivel observado en la fase folicular temprana. En un estudio de dos años de duración, en el cual se comparó la densidad mineral ósea de 44 usuarias con la de un grupo de control de 29 usuarias de DIU, no se observaron efectos adversos sobre la masa ósea. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre el metabolismo de los lípidos. El uso de anticonceptivos que contienen progestágenos puede afectar la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Pruebas clínicas también han indicado que las usuarias de Implanon NXT® con frecuencia tienen un sangrado menstrual menos doloroso (dismenorrea).

Inserción del implante y características de la remoción
En un estudio clínico, Implanon NXT® fue insertado en 301 mujeres. El tiempo promedio de inserción (desde la remoción de la tapa de protección del aplicador hasta retracción de la aguja del brazo) fue 27.9 segundos (desviación estándar (SD) = 29.3, n=291). Después de la inserción, 300 de 301 (99.7%) implantes de Implanon NXT® fueron palpables. El implante sencillo, no palpable no fue insertado según las instrucciones. Para 293 de los 301 sujetos, los datos de palpabilidad fueron alcanzados antes de la remoción. El implante fue palpable para todos los 293 sujetos con datos de palpabilidad. Para cuatro sujetos, la palpabilidad no fue evaluada y otros cuatro sujetos se perdieron durante el seguimiento antes de la remoción.

En dos estudios clínicos con implantes de Implanon NXT®, un total de 116 sujetos sobrellevaron evaluaciones bi-dimensionales de rayos x en (después de) la inserción y/o (antes) de la remoción. Para 101 de 103 (98.1%) sujetos para los cuales las evaluaciones de rayos x fueron desarrolladas en la inserción y antes de la remoción, los implantes de Implanon NXT® fueron claramente visibles; para dos sujetos los implantes no fueron claramente visibles después de la inserción pero fueron claramente visibles antes de la remoción. Los implantes de 13 sujetos con evaluación de rayos x solo en la inserción (n=12) o solo antes de la remoción (n=1) fueron todos claramente visibles.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción:
Después de la inserción del implante, el etonogestrel se absorbe rápidamente a la circulación. Las concentraciones que inhiben la ovulación se alcanzan durante el primer día. Las concentraciones séricas máximas (entre 472 y 1270 pg/ml) se alcanzan dentro de 1 a 13 días. La tasa de liberación del implante disminuye con el tiempo. En consecuencia, las concentraciones séricas disminuyen rápidamente durante los primeros meses. Hacia

el final del primer año, se observa una concentración media de aproximadamente 200 pg/ml (rango 150-261 pg/ml), la cual disminuye lentamente a 156 pg/ml (rango 111-202 pg/ml) hacia el final del tercer año. Las variaciones observadas en las concentraciones séricas se pueden atribuir en parte a diferencias en el peso corporal.

Distribución:
El 95,5-99% del etonogestrel se une a las proteínas séricas, predominantemente a la albúmina y en menor grado a la globulina transportadora de hormonas sexuales. El volumen de distribución central y total es de 27 l y 220 l, respectivamente, y apenas se modifica durante el uso de Implanon NXT®.

Metabolismo:
El etonogestrel experimenta hidroxilación y reducción. Los metabolitos se conjugan en sulfatos y glucurónidos. Los estudios realizados en animales muestran que la circulación enterohepática probablemente no contribuye a la actividad progestagénica del etonogestrel.

Eliminación:
Después de la administración intravenosa de etonogestrel, la vida media de eliminación es de aproximadamente 25 horas y el aclaramiento sérico es de aproximadamente 7,5 l/hora. Tanto el aclaramiento como la vida media de eliminación se mantienen constantes durante el período de tratamiento. La excreción del etonogestrel y sus metabolitos, tanto como esteroides libres o como conjugados, se realiza con la orina y con las heces (relación 1,5:1). En mujeres en período de lactancia, el etonogestrel se excreta en la leche materna con una relación leche/suero de 0,44-0,50 durante los primeros cuatro meses. En mujeres en período de lactancia, la transferencia media de etonogestrel al lactante es aproximadamente del 0,2% de la dosis diaria absoluta materna de etonogestrel (2,2% cuando los valores son normalizados por peso corporal en kg). Las concentraciones muestran una disminución gradual y estadísticamente significativa en el tiempo.

5.3. Datos de seguridad pre-clínica
Estudios toxicológicos no revelaron ningún efecto diferente a estos, los cuales son explicados en base a las propiedades hormonales del etonogestrel, relacionado a la ruta de administración.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes
Implante:
Núcleo: Copolímero de etileno y acetato de vinilo (28% vinil acetato, 43mg) sulfato de bario (15mg), Estearato de magnesio (0.1 mg).
Cubierta: Copolímero de etileno y acetato de vinilo (15% acetato de vinilo, 15mg)

6.2 Incompatibilidades:
No hay incompatibilidades conocidas para IMPLANON NXT ®.

6.3. Precauciones especiales de almacenamiento:
Conservar a una temperatura no mayor a 30°C en el envase original. Proteger de la luz y la humedad.

La vida útil de IMPLANON NXT ® es de 5 años cuando se almacena bajo las condiciones mencionadas

IMPLANON NXT ® no debe ser insertado después de la fecha de expiración indicada en el material de empaque.

7. PRESENTACIONES:
Caja x 1 implante para uso subdérmico. Reg. San. No. INVIMA 2018M-0006318-R1

8. FECHA DE REVISIÓN DEL DOCUMENTO:
Este documento fue revisado por última vez en Julio de 2019.



Alacramyn®

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

Alacramyn®

Faboterapico polivalente antialacran liofilizado para diluir.

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Alacramyn® liofilizado para solución inyectable, se presenta en caja con 1 frasco ámpula con liofilizado y 1 ampolleta con diluyente.

El frasco ámpula con liofilizado contiene:

Faboterapico polivalente antialacran con una capacidad neutralizante de 150 DL_{50} (1.8 mg) de veneno de alacranes americanos.

La ampolleta con diluyente contiene:

Solución isotónica de cloruro de sodio de 5 ml

INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Alacramyn® Faboterapico polivalente antialacran, indicado para el tratamiento del envenenamiento por picadura de alacrán Centruroides

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.

FARMACOCINÉTICA

Se realizó un estudio clínico en voluntarios sanos para establecer la farmacocinética de Alacramyn® obteniéndose los siguientes resultados: El antiveneno tuvo un área bajo la curva (AUC) de 596.9 mg/h, con un volumen de distribución plasmático de

3.1L, volumen de distribución constante de 15.4 L, vida media de 161.3hr y tiempo de eliminación (aclaramiento) 96.6ml/hr.

FARMACODINAMIA

El Faboterapico® **Alacramyn**® está constituido por fragmentos $F(ab')_2$ de inmunoglobulina G (IgG) hiperinmune antialacrán de caballo. Los caballos son hiperinmunizados con veneno de alacrán *Centruroides sp*.

La IgG es una globulina formada por dos pares de cadenas polipeptídicas, cuya función principal es reconocer y unirse a moléculas extrañas, denominadas antígenos.

Desde el punto de vista funcional, la IgG, está formada por 2 regiones o fracciones: La fracción Fab (fragmento de unión al antígeno, "**a**ntigen **b**inding" o variable) y la fracción Fc (fragmento cristalizable o constante). Dos fragmentos Fab' unidos por un puente de disulfuro constituyen el denominado fragmento $F(ab')_2$. Este tiene dos sitios de unión específicos contra el veneno de *Centruroides sp.*
La fracción Fc de la inmunoglobulina completa puede unirse a receptores de monocitos y linfocitos, activa el complemento, y permite su transferencia placentaria. Asimismo, es la región de la molécula con mayor capacidad inmunogénica y antigénica. Todas estas características se eliminan en los Faboterápicos disminuyendo considerablemente el riesgo del desarrollo de efectos secundarios.

Para que el veneno pueda ejercer su efecto tóxico necesita llegar al órgano blanco de su acción nociva. Una vez en el órgano, debe acoplarse al receptor o sustrato específico donde ejerce su efecto tóxico. El Faboterapico impide que el sitio activo del veneno interactúe con su receptor, y por lo tanto evita que se desencadenen los mecanismos fisiopatológicos de la intoxicación. Si el veneno ya se unió a su receptor, se requieren fragmentos $F(ab')_2$ que tengan mayor afinidad por el veneno que la afinidad del veneno por su receptor para revertir la intoxicación.

CONSIDERACIONES SOBRE EL VENENO DE *Centruroides sp*:

Existen más de 1 500 especies de alacrán descritas a nivel mundial, 9 de las cuales revisten importancia médica. En Colombia todos los alacranes de importancia médica pertenecen al género *Centruroides*. Se han aislado más de 200 péptidos con actividad biológica del veneno de distintas especies de alacrán a nivel mundial. La mayoría de estos péptidos, que explican el efecto tóxico que ejerce el veneno de alacrán, son moduladores de canales iónicos de la membrana celular (sodio, potasio, calcio y cloro) de insectos, moluscos y vertebrados. El veneno de aquellos alacranes que pueden producir intoxicación sistémica en el humano, contiene una toxina que afecta los canales de sodio de los nervios

periféricos somáticos y autónomos, de tal forma que se producen potenciales de acción espontáneos.

Desde el punto de vista clínico, el grado de intoxicación que se puede producir varía desde leve con dolor y parestesias en el sitio de la picadura, hasta una intoxicación severa caracterizada por insuficiencia respiratoria que pone en peligro la vida. Este último cuadro es más frecuente en niños menores de 5 años, aunque los adultos también lo pueden presentar. La insuficiencia respiratoria es multifactorial e incluye incoordinación de los músculos respiratorios, sialorrea y dificultad para deglutir y edema pulmonar no cardiogénico.

La activación generalizada de los nervios periféricos produce un cuadro muy característico. La activación del sistema nervioso periférico somático produce dolor y parestesias en el sitio de la picadura, prurito nasal, sensación de cuerpo extraño faríngeo, sialorrea, incapacidad para deglutir, movimientos oculares erráticos, movimientos de extremidades involuntarios, incoordinación motriz, fasciculaciones, distensión abdominal y escotomas; mientras que la activación del sistema nervioso autónomo produce diaforesis, hipertensión arterial, priapismo, edema pulmonar no cardiogénico, arritmia cardiaca.

ELIMINACIÓN DE VIRUS DEL FABOTERÁPICO

En el proceso de producción de **Alacramyn®** se incluyeron pasos para asegurar que el producto se encuentra libre de partículas virales. Se certificó que durante el proceso de producción se eliminan partículas virales representantes de familias de virus DNA y RNA con y sin cápside.

FABOTERÁPICO es una marca registrada que cuenta con el respaldo de la empresa líder mundial en antivenenos lo cual garantiza que nuestros productos son preparaciones farmacéuticas de fragmentos $F(ab')_2$ altamente purificados libres de albúmina, IgG y partículas virales.

PRECAUCIONES Y RECOMENDACIONES GENERALES.

- En zonas donde hay muchos alacranes es válido administrar **Alacramyn®** en caso de sospecha de intoxicación con base en el cuadro clínico aún cuando no se haya observado el alacrán.

- **La vía de administración ideal es intravenosa. La administración de Alacramyn® por vía intramuscular disminuye su efectividad.**

- **La dosis en niños tiende a ser mayor que en los adultos, debido a la concentración del veneno más elevada en ellos, por ser más pequeños y pesar menos que el adulto.**

- La intoxicación por picadura de alacrán es una urgencia, por ello, el paciente debe ser evaluado por un médico.

- No administre ningún líquido ni alimento por vía oral al paciente intoxicado.

- **Alacramyn®** es el tratamiento específico; el médico deberá evaluar la necesidad de utilizar terapia de sostén como: aplicación de oxígeno, hidratación por vía intravenosa, analgésicos, etc.

- No está preestablecido un límite máximo de dosis, se deberán aplicar las necesarias para neutralizar el veneno.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

- **La vía de administración ideal es intravenosa. La administración intramuscular del antiveneno disminuye su efectividad.**

  - **<u>Reconstitución de Alacramyn® para su aplicación.</u>**
    Prepare los frascos ámpula de **Alacramyn®** que requiere el paciente de la siguiente manera:

    1. Retire la tapa Flip-off del frasco ámpula de **Alacramyn®**

    2. Con un algodón humedecido con alcohol, limpie el tapón de hule que queda al descubierto.

    3. Abra la ampolleta con el diluyente y con una jeringa y aguja estéril (se recomienda una jeringa con capacidad de 10 ml), saque el líquido contenido e inyéctelo en el frasco ámpula a través del tapón de hule.

    4. Retire la jeringa del frasco ámpula.

    5. Agite suavemente con movimientos rotatorios hasta disolver completamente la pastilla. Evite agitación vigorosa o prolongada. Debido al contenido proteico del antiveneno, se puede formar espuma durante el proceso de reconstitución. La solución debe ser translúcida o ligeramente opalescente.

6. Vuelva a introducir la aguja con la jeringa en el tapón de hule del frasco ámpula, y saque la totalidad de la solución contenida en el frasco ámpula.

7. Una vez extraída la solución del frasco ámpula, retire la aguja con la jeringa del frasco ámpula.

8. Repita los pasos anteriores para abrir y preparar los frascos de **Alacramyn®** que se requieran.

9. Afore el **Alacramyn®** reconstituido a 50 ml de solución fisiológica y adminístrelo en 30 minutos aproximadamente.

10. Para la administración de las dosis de sostén repita el procedimiento.

De acuerdo al grado de intoxicación se sugiere el siguiente esquema posológico.

GRADO DE INTOXICACIÓN	SÍNTOMAS Y SIGNOS	GRUPO DE EDAD	DOSIS DE Alacramyn®
LEVE O GRADO I	Dolor local, parestesias locales y a distancia, prurito nasal y faríngeo	Cualquier edad	1 frasco IV
MODERADO O GRADO II	Signos y síntomas del cuadro leve más: sensación de cuerpo extraño o de obstrucción en la orofaringe y sialorrea, diaforesis, nistagmus, fasciculaciones linguales, disnea, distensión abdominal, priapismo y espasmos musculares.	Menor 15 años Mayor 15 años	2 Frascos IV 1 Frascos IV
SEVERO O GRADO III	Signos y síntomas del cuadro moderado más: taquicardia, hipertensión, visión de halos rojos, ceguera transitoria, vómitos, nistagmus, dolor retroesternal, edema agudo pulmonar, e insuficiencia respiratoria.	Menor 15 años Mayor 15 años	3 Frascos IV 2 Frascos IV

CONTRAINDICACIONES

Casos conocidos de alergia a proteínas de origen heterólogo (caballo).

PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

No se han realizado estudios preclínicos de seguridad durante el embarazo ni la lactancia. El uso del **Alacramyn®** durante el embarazo dependerá del grado de envenenamiento y deberá valorarse en relación al riesgo vs beneficio y de forma individual.

Su uso en estas condiciones queda sujeto al criterio e indicación médica.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE, caracterizadas por rash, urticaria, prurito, broncoespasmo, etc. o reacción anafilactoide no mediada por inmunoglobulina.
También se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad tipo III, una reacción mediada por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 15 días posteriores a la administración del producto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hasta el momento no se han reportado interacciones con otros medicamentos incluyendo los antihistamínicos, antibióticos, soluciones hidro-electrolíticas, antihipertensivos, insulinas, hipoglucemiantes orales, analgésicos, toxoide tetánico e inmunoglobulina humana hiperinmune antitetánica.

ALTERACIONES EN PRUEBAS DE LABORATORIO

Hasta el momento no hay reportes de que **Alacramyn®** altere alguna prueba de laboratorio.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

No hay reportes hasta el momento.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL, MANIFESTACIONES Y MANEJO.

No existen reportes de toxicidad por sobredosis aún administrando 20 veces la dosis terapéutica sugerida.
En personas hiperreactoras a proteínas heterólogas, puede llegar a presentarse reacciones anafilácticas, en tal caso hay que administrar antihistamínicos, esteroides o adrenalina de acuerdo con la severidad del caso.

PRESENTACIONES

Caja con 1 frasco ámpula con liofilizado y 1 ampolleta con 5 ml de diluyente.

RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

No requiere refrigeración
Consérvese a no más de 37°C

LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

No se deje al alcance de los niños.
Este medicamento es de empleo delicado.
Léase el instructivo de preparación y aplicación en el empaque.
Hecha la mezcla adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Hecho en México por:
Instituto Bioclon S.A. de C.V.
Calzada de Tlálpan N°4687
Col. Toriello Guerra
14050, México, D.F.

Importado y Distribuido en
Colombia por : MEDICAL KIT LTDA
Cra. 7 No. 180- 75 Modulo 2 Local 28
Telefono : 6696907
E-mail: ventas@medicalkit.org

®Marca Registrada
Reg. N° 82731 SSA

PRODUCTO	**FECHA DE ACTUALIZACIÓN**
OCTAPLEX® Factores de coagulación II, VII, IX Y X	30-JUN-2021

INFORMACIÓN GENERAL				
NOMBRE	Octaplex ®			
REGISTRO SANITARIO	2020M-0008429-R1	**VIGENCIA**	17/06/2025	
TITULAR	OCTAPHARMA A.G	**PAÍS DE ORIGEN**	Francia - Austria	
FABRICANTE	OCTAPHARMA AB AUSTRIA - OCTAPHARMA FRANCIA			
CÓDIGO CUM	19989642-01	**CÓDIGO ATC**	B02BD01	
COMPOSICIÓN	Cada frasco vial contiene			
	FACTOR II DE COAGULACION	220 - 760	IU	
	FACTOR VII DE COAGULACION	180 - 480	IU	
	FACTOR IX DE COAGULACION	500	IU	
	FACTOR X DE COAGULACION	360 - 600	IU	
	PROTEINA C	140 - 620	IU	
	PROTEINA S	140 - 640	IU	
FORMA FARMACÉUTICA	Polvo liofilizado			
PRESENTACIÓN	Caja con un frasco ampolla conteniendo el polvo liofilizado más vial de agua para reconstitución y un set de infusión			
CÓDIGO DE BARRAS/EAN 13	3660548992617	**VIDA ÚTIL**	36 Meses	

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN	Almacénese a temperatura inferior a 30°C y 75% +/- 5% HR en su envase y empaque original. No congelar. Proteger de la luz. Una vez reconstituido es estable por 8 horas a temperatura no mayor a 30°C.

INFORMACIÓN CLÍNICA Y FARMACOLOGICA

ESPECIFICACIONES:

Característica	Límites
Apariencia	Polvo blanco o ligeramente coloreado muy higroscópico.
Proteínas Totales	13 – 41 mg/mL
Factor de coagulación Activado (Dilución 1:10 / 1:100)	No menos de 150 segundos
Heparina	0.2 – 0.5 I.U. /I.U. Factor IX
Trombina	Coagulación Negativa
Agua	≤ 3.0% (W/W)
Osmolalidad	250 – 400 mosmol/kg
pH	6.5 – 7.5
Solubilidad	Disuelve completamente en 20 mL de agua con movimiento de remolino a 20 – 25°C dando una solución que puede ser coloreada.
Esterilidad	Cumple
Pyrogenos	Cumple
Actividad específica	≥ 0.61 I.U. FIX/mg total protein
Factor IX	20 – 31 I.U. / mL
Factor II	11 – 38 I.U. / mL
Factor VII	9 – 24 I.U. / mL
Factor X	18 – 30 I.U/ mL

INDICACIONES

- Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados en pacientes con deficiencia adquirida o congénita de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

- No debe administrarse en pacientes que sean hipersensibles (alérgicos) a alguno de los coadyuvantes de la preparación. pacientes que cursan o cursaron una reducción en las plaquetas de origen alérgico (trombocitopenia inducida por heparina tipo II). pacientes que tuvieron un infarto de miocardio reciente, tiene angina pectoris o tiene un alto riesgo de trombosis (excepción: sangrados con riesgo vital debido a una sobredosis de anticoagulantes y antes de comenzar una terapia fibrinolitica). pacientes con riesgo elevado de coagulación intravascular diseminada. los complejos protombínico deberían ser únicamente administrados luego de tratada la causa desencadenante de la coagulación intravascular diseminada.

EFECTOS ADVERSOS

En casos raros se han observado reacciones alérgicas o anafilácticas. Los síntomas de hipersensibilidad varían desde fiebre, náuseas, urticaria, dolor torácico, disnea, y shock anafiláctico.

En caso de que aparezcan reacciones anafilácticas o alérgicas se deberá interrumpir inmediatamente la inyección y consultar al médico. Las reacciones leves podrán ser controladas con glucocorticoides y/o antihistamínicos. Las alteraciones graves de la circulación deben ser tratadas de acuerdo con las directivas actuales para el tratamiento del shock.

En casos poco frecuentes se ha observado aumento de la temperatura corporal sin necesidad de intervención clínica.

Trombocitopenia inducida por heparina. Muy raramente, puede observarse una brusca reducción, con base alérgica, del recuento de plaquetas, por debajo de 100.000/mm3 o al 50% del nivel inicial (Trombocitopenia tipo II). En pacientes no previamente hipersensibles a la heparina, esta disminución de las plaquetas puede ocurrir a los 6-14 días de iniciado el tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad previa a la heparina, esta reducción puede ocurrir en pocas horas.

Esta forma severa de reducción plaquetaria puede estar acompañada, o resultar en: trombosis arterial, tromboembolismo, desorden severo de coagulación (coagulopatía de consumo), necrosis de piel en el área de inyección, petequias y melenas. Además, puede ocurrir una reducción del efecto anticoagulante de la heparina (tolerancia a la heparina).

En estos casos se recomienda detener la inyección de OCTAPLEX® y no emplear medicación conteniendo heparina en el futuro.

Debido a este raro efecto inducido por la heparina sobre las plaquetas, el recuento plaquetario debe ser monitorizado de cerca, especialmente al inicio del tratamiento.

En casos únicos, ocurre el desarrollo de anticuerpos contra uno o más de los factores del complejo protrombínico de plasma humano. Dependiendo del título y del efecto de estos anticuerpos, puede ser necesario un tratamiento individualizado, bajo estrecha observación clínica.

Para información sobre seguridad viral consultar el punto “Advertencia y Precauciones especiales de utilización”

Cuando se administran productos medicinales obtenidos a partir de plasma o sangre humana, debe considerarse la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, incluso patógenos desconocidos hasta el momento actual.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos (incluyendo infarto de miocardio) y de coagulopatía de consumo luego de la administración del concentrado de complejo protrombínico de plasma humano.

Ocasionalmente se ha observado la aparición de síndrome nefrótico en pacientes bajo terapia de tolerancia inmune (para inhibidores contra el factor IX) y reacciones alérgicas o anafilácticas. Estas reacciones fueron independientes del tipo de preparación del factor IX usada.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y OTRAS INTERACCIONES

El complejo protrombínico interactúa con los anticoagulantes orales (dicumarínicos e indandionas) e interfiere con ellos.

No se conocen otras interacciones. De todas maneras OCTAPLEX® no debe ser mezclado con otros productos durante la administración.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE UTILIZACIÓN

Ver también Embarazo y Lactancia y Efectos Adversos

Los pacientes con predisposición a alergias deberán recibir profilaxis con antihistamínicos y corticoides.

En caso de que aparezcan reacciones anafilácticas o alérgicas se deberá interrumpir inmediatamente la inyección y consultar al médico. Las reacciones leves podrán ser controladas con glucocorticoides y/o antihistamínicos. Las alteraciones graves de la circulación deben ser tratadas de acuerdo con las directivas actuales para el tratamiento del shock.

Existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos (incluyendo infarto de miocardio) y de coagulopatía de consumo luego de la administración del concentrado de complejo protrombínico de plasma humano. Los pacientes a los que se les administren concentrados de complejo protrombínico deben ser vigilados para detectar precozmente síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Dado el riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas el complejo protrombínico debe ser administrado con precaución en pacientes con riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas o en pacientes portadores de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, alteraciones hepáticas en el perioperatorio y recién nacidos con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada. Este riesgo debe ser particularmente considerado cuando exista una deficiencia de los inhibidores de la coagulación.

En cada situación el potencial beneficio del tratamiento con complejo protrombínico deberá compararse con el riesgo de complicaciones, y valorar además la conveniencia de administrar concentrados de antitrombina III si está indicada.

En el caso de coagulopatía de consumo (alteraciones de la coagulación graves) y de hiperfibrinólisis OCTAPLEX® debe administrarse solamente después de controlar las causas del consumo aumentado por los medios adecuados (por ejemplo heparina, antitrombina III, antifibrinolíticos).

En caso de hemorragia perinatal por insuficiencia de factores de complejo protrombínico es aconsejable el tratamiento combinado con heparina, vitamina K y concentrado de complejo de protrombina.
Cuando se administran productos medicinales obtenidos a partir de plasma o sangre humana, debe considerarse la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, incluso patógenos desconocidos hasta el momento actual.

Para reducir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y en las donaciones.

En cada donación se controla:

Selección de donantes por entrevista médica y screening de las donaciones para detectar antígeno de superficie de hepatitis B (HbsAg), y la ausencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C (HCV) y virus de inmunodeficiencia humana 1/2 (HIV 1/2).

Además, en el pool de plasma usado para la producción de OCTAPLEX® se vuelve a verificar la ausencia de HbsAg y anti-HCV y anti –HIV-1/2.

Análisis para detectar la ausencia de HAV y material genómico de HCV en el pool de plasma y durante la producción.

El proceso actual de manufactura de OCTAPLEX® cuenta con procedimientos que inactivan o remueven efectivamente los virus. Estos incluyen: la inactivación viral con solvente/detergente, efectivo para inactivar virus con cubierta lipídica, como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la Hepatitis C (HCV); y un paso de remoción viral mediante filtración, efectivo para remover virus encapsulados y no encapsulados, como por ejemplo el virus de la Hepatitis A (HAV).

Hasta el presente, ninguno de los procedimientos de inactivación/remoción viral empleados en la obtención de productos derivados del plasma son capaces de prevenir la trasmisión de parvovirus B19.

Debe considerarse la vacunación apropiada contra hepatitis A o hepatitis B, para pacientes que reciben productos medicinales derivados de sangre o plasma humano.

UTILIZACIÓN EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

La seguridad de OCTAPLEX® durante el embarazo no fue establecida en ensayos clínicos controlados. Tampoco se realizaron estudios de reproducción en animales con OCTAPLEX®. No se conocen efectos secundarios de este producto para la madre, embrión, feto o recién nacido, el producto sólo debe ser administrado en mujeres embarazadas o en lactancia cuando esté claramente indicado.

CONDUCCIÓN Y MANEJO DE MÁQUINAS

No existe ninguna evidencia de que OCTAPLEX® interfiera con la habilidad para conducir u operar máquinas.

EXCIPIENTES (VER COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA)

Citrato de sodio
Solvente 20 mL de agua para inyectables

POSOLOGÍA

La cantidad de OCTAPLEX® que debe administrarse y el intervalo de tiempo que debe durar la terapia de sustitución dependiendo de la severidad del desorden de la función hemostática, la ubicación y el grado del sangrado, y la condición clínica.

La dosis a administrar y la frecuencia entre las mismas también depende del peso del paciente y de la vida media in vivo del factor necesario.

La posología debe ser individualizada siempre, pudiendo ser necesario en algunas situaciones la administración de dosis mayores a las calculadas, particularmente en la primera administración.

a) Deficiencia congénita de factores del complejo protrombínico:

Las dosis iniciales se determinan usando las fórmulas siguientes, las cuales se basan en hallazgos empíricos:

FIX: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (%) x 1,2
FVII: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VII(%) x 1,2
FII: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor II (%) x 0,7
FX: Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor X (%) x 0,7

Evento Hemorrágico	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Sangrados severos o con riesgo vital (ejemplo; sangrados intracraneales, mordedura de lengua, sangrado retroperitoneal, síndrome del túnel carpiano, hemorragias musculares, en la cavidad oral o sangrados gastrointestinales)	40 UI/ kg de peso corporal	La dosis de mantenimiento depende de la situación clínica. En casos particulares, puede utilizarse solamente la mitad de la dosis inicial
Sangrados moderados, como pequeños sangrados en piel y músculo, epístaxis, hematuria, pequeñas intervenciones quirúrgicas (por ejemplo: extracción dentaria, herniorrafia)	20 UI/ kg de peso corporal	

Deficiencia congénita del factor IX (Hemofilia B)

Evento Hemorrágico	Nivel plasmático terapéuticamente necesario de actividad del Factor IX	Duración de la terapia
Hemorragia menor: Hemartrosis, Hemorragias, musculares, epístaxis.	30 %	Al menos durante 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Hemorragia mayor: Hemorragia en músculos. Extracciones dentarias. Traumatismo de cráneo leve. Intervenciones quirúrgicas con riesgo moderado. Hemorragias en la cavidad oral.	30 – 50 %	3 - 4 días o hasta que se logre la curación de la herida.
Hemorragias con riesgo vital: Cirugía mayor. Sangrado gastrointestinal. Hemorragias intra-craneanas, intra-abdominales o intra-torácicas. Fracturas.	50 – 75 %	10 – 14 días o hasta que se logre la curación de la herida.

Para la profilaxis a largo plazo de los sangrados, en pacientes con Hemofilia B severa, deben administrarse dosis de 10 a 25 UI de factor IX por kg de peso corporal, a intervalos de 3 a 4 días. En algunos casos, pueden ser necesarios, especialmente en pacientes más jóvenes, intervalos de dosis menores o bien dosis mayores.

En particular, en el caso de cirugía mayor, es indispensable realizar una monitorización precisa de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor IX).

En hemofílicos con anticuerpos anti-factor IX (inhibidores) es necesaria una terapia específica. Se puede obtener tolerancia inmunológica mediante tratamiento con concentrado de factor de coagulación IX humano.

Los pacientes que requieren más de 4-5 días de tratamiento con concentrado de complejo protrombínico de plasma humano deben ser monitorizados cuidadosamente en busca de síntomas de trombosis o de coagulación intravascular diseminada. Estos pacientes requieren tratamiento específico.

Deficiencia congénita del factor II, VII y/o X:

La experiencia en el tratamiento de deficiencia congénita de los factores II, VII o X es limitada. Debido a la larga vida media de los factores II y X, los pacientes con deficiencias congénitas de factor II o factor X, requieren cantidades bajas de concentrado de complejo protrombínico de plasma humano.

La vida media del factor VII es muy corta. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia congénita de factor VII, requieren grandes cantidades de concentrado de complejo protrombínico de plasma humano. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, en busca de signos de trombosis o coagulación intravascular diseminada

b) Deficiencia adquirida de factores del complejo protrombínico:

Antes del tratamiento con OCTAPLEX® deberá controlarse adecuadamente la coagulación por medio de los test adecuados. Al menos deberá determinarse el test de Quick y el tiempo de tromboplastina.

Orientación para el cálculo de la dosis inicial:

Una unidad de OCTAPLEX® / kilogramo de peso corporal aumenta la actividad de los factores VII y IX en un 0.5%-1% y la de los factores II y X en un 1-2%.

Evento Hemorrágico	Nivel plasmático terapéuticamente necesario de actividad del factor	Dosis de mantenimiento
Hemorragias menores, lesiones menores o cirugía menor.	20 – 40 % (correspondiente a un valor de Quick de 30 - 50%)	Dosis posteriores deben ser determinadas en base a la situación clínica y en los resultados de análisis.
Lesiones mayores, cirugía mayor	50 – 60 % (correspondiente a un valor de Quick del 60 - 80%)	

En pacientes que reciben anticoagulantes orales (dicumarínicos/indandionas) es necesario implementar, junto con la normalización de los valores de la coagulación (Quick $\geq$ 35%), y con los concentrados protrombínicos, un tratamiento profiláctico de la trombosis con heparina. Debe realizarse un recuento plaquetario previo a la administración de la heparina.

c) Sobredosificación de anticoagulantes (dicumarínicos/indandionas)

En el caso de una sobredosis de anticoagulantes orales, estos deben suspenderse inmediatamente, y debe administrarse vitamina K (10-20 mg), La administración de concentrado de complejo protrombínico solo se indica en el caso de hemorragias severas y previo a cirugías de urgencia con alto riesgo de sangrado. Los pacientes deben recibir concentrado de complejo protrombínico hasta alcanzar valores normales de tiempo de protrombina. La dosis puede ser calculada de igual forma que para las otras deficiencias adquiridas del complejo protrombínico (ver arriba). En caso de que se deba continuar con la anticoagulación, se debe administrar heparina.

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Reconstituir el liofilizado de OCTAPLEX® de acuerdo a las indicaciones y adminístrelo por vía intravenosa lentamente. Se aconseja una velocidad de infusión inicial de 1 mL/min que puede aumentarse hasta 2-3 mL/minuto.

SOBREDOSIS

El uso de dosis elevadas de complejo de protrombina ha sido asociado con un riesgo potencial de episodios tromboembólicos (incluyendo infarto de miocardio) y de coagulopatía de consumo luego de la administración del concentrado de complejo protrombínico de plasma humano.

En caso de sobredosis, la posibilidad de aparición de complicaciones tromboembólicas o de coagulación intravascular diseminada es mayor, particularmente en el caso de pacientes con riesgo de desarrollar estas complicaciones.

Todos los efectos adversos que no se incluyan en este prospecto, deben ser reportados al equipo médico a cargo.

INSTRUCCIONES PARA USO Y MANIPULACIÓN

No utilizar después de pasada la fecha de vencimiento indicada en el envase.
La reconstitución debe ser rápida y a temperatura ambiente. La solución obtenida debe ser incolora o ligeramente azulada. No utilizar soluciones turbias o con depósito.
La solución deberá administrarse inmediatamente después de la reconstitución.
Descartar toda solución remanente.
Mantener fuera del alcance de los niños

INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN

Durante todo el proceso debe mantenerse la esterilidad del producto.

1. Tanto el solvente cómo los frascos de concentrado deben estar a temperatura ambiente para ser administrados. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución.

   En caso de utilizar un baño de agua para el procedimiento, evite que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las tapas de los frascos ampolla. La temperatura del baño de agua no debe superar los 37ºC.

2. Retire las tapas del frasco del concentrado y del frasco de agua y limpie los tapones de goma con alcohol.

3. Retire la cubierta protectora del extremo corto de la aguja de doble punta , asegurándose de no tocar el sector expuesto de la misma. Perfore el centro del tapón de goma del frasco del

solvente, con la aguja en posición vertical. Para poder retirar todo el solvente del frasco, la aguja debe ser introducida en el tapón de goma de forma tal que apenas penetre el tapón y se vea en el frasco.

4. Retire la cubierta protectora del otro extremo de la aguja (extremo largo) asegurándose de no tocar el sector expuesto. Coloque el frasco del solvente invertido encima del frasco del concentrado protrombínico y rápidamente perfore el centro del tapón de goma del frasco que contiene el concentrado con la aguja. El vacío dentro del frasco del concentrado hará que el agua fluya hacia él.

5. Retire del frasco del concentrado la aguja con dos extremidades y el frasco vacío de agua. Rote el frasco hasta que el concentrado se disuelva completamente. OCTAPLEX® se disuelve rápidamente a temperatura ambiente, obteniéndose una solución entre incolora a ligeramente azulada. La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente. Si el concentrado no se disuelve completamente o se forma un precipitado la preparación no debe ser administrada.

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN

Como medida de precaución, el pulso de los pacientes debería medirse previamente y durante la inyección. Si ocurre un descenso marcado del pulso, la velocidad de inyección debe disminuirse o la administración debe interrumpirse.

1. Luego de reconstituido el concentrado según se describe previamente, retire la cubierta protectora del filtro y perfore el tapón de goma del frasco del concentrado.

2. Retire la tapa del filtro y conecte una jeringa de 20 mL.

3. Invierta el frasco ampolla con la jeringa conectada y extraiga la solución con la jeringa

4. Desinfecte el sitio de inyección con alcohol.

5. Luego de retirado el filtro, conecte una aguja de infusión tipo mariposa e inyecte la solución por vía intravenosa. Velocidad de inyección: inicialmente 1 mL por minuto, no mayor a 2-3 mL por minuto.

Los pacientes que usen más de un frasco de OCTAPLEX® pueden emplear la misma mariposa de infusión y la misma jeringa, por el contrario, el filtro no debe ser reutilizado. Siempre emplee un filtro al retirar la preparación del frasco con la jeringa.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
Nevox Farma	Código: FT-PT-014 Versión: 06	Fecha de aprobación: 08-Mar-2023
	ALMAX® **TABLETAS RECUBIERTAS**	

1	**Nombre del Medicamento:**	ALMAX TABLETAS
2	**Composición Cuali Cuantitativa:**	Cada Tableta contiene 200 mg de Fenazopiridina
3	**Forma Farmacéutica:**	Tabletas
4	**Datos Clínicos**	**4.1 Indicaciones Terapéuticas:** Analgésico de las vías urinarias bajas.
		4.2 Posología: Adultos: 200 mg tres veces al día. El tratamiento con fenazopiridina no debe exceder los dos días, si el fármaco se utiliza concomitantemente con un agente antibacteriano. Niños: 4 mg/kg tres veces al día. El tratamiento con fenazopiridina no debe exceder los dos días, si el fármaco se utiliza concomitantemente con un agente antibacteriano o Según indicación médica. **Vías de administración:** Oral
		4.3 Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la Fenazopiridina HCl y/o sus metabolitos, insuficiencia renal, oliguria, glomerulonefritis, insuficiencia hepática, hepatitis, pielonefritis asociada con el embarazo y trastornos gastrointestinales, antecedente de metahemoglobulinemia por deficiencia enzimática. La administración en menores de 12 años queda bajo la responsabilidad del médico.
		4.4 Advertencias y precauciones: FENAZOPIRIDINA debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, epilepsia o aterosclerosis cerebral severa. Se debe advertir a los pacientes de no exponerse a los rayos solares durante el tratamiento, a efecto de evitar reacciones de fotosensibilidad; si éstas llegaran a presentarse, debe suspenderse la terapia. Los pacientes pueden llegar a presentar coloración anaranjado-rojiza de la orina, situación que deberá ser advertida. Debe tomarse en consideración la disminución de la función renal asociada con la edad avanzada. Una tinción amarillenta de la piel y escleróticas puede indicar acumulación debida a excreción renal dañada y la necesidad de descontinuar la terapia.
		4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Posibles interacciones con algún otro medicamento con o sin prescripción, incluyendo vitaminas y productos herbarios. Dígale a su médico todas las medicinas que usted esté usando ahora, y cualquier medicina que usted comience o deje de usar.
		4.6 Embarazo y lactancia: No se ha establecido la seguridad del empleo de FENAZOPIRIDINA durante los dos primeros trimestres del embarazo, por lo que no se debe utilizar en estos periodos: No debe ser administrado durante la lactancia.
		4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o manipular máquinas: NA
		4.8 Reacciones adversas o Efectos Secundario: Gastrointestinales: Dispepsia, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea. Alérgicas: Rash, prurito, urticaria, angioedema, eosinofilia, rigidez de las articulaciones y en raras ocasiones reacciones de tipo anafiláctico. Las reacciones de fotosensibilidad, principalmente en áreas de piel expuestas, desaparecen en cuanto se suspende el tratamiento. Otras: En raras ocasiones se han presentado colestasis, parestesia, acidosis metabólica, trombocitopenia, leucopenia o anemia hemolítica, que en algunos pacientes puede estar asociada con una deficiencia en la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, produce un color naranja a rojizo en la orina y puede producir manchas.
		Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Programa de Farmacovigilancia de Medicamentos de Nevox Farma S.A.S. por medio de la página web: www.nevoxfarma.com, en la pestaña Farmacovigilancia o comunicándose al Tel. (60-1) 533 6893, Extensión 107
		4.9 Sobredosis: La sobredosis puede provocar metahemoglobinemia, anemia hemolítica y toxicidad hepática y/o renal.En caso de sobredosificación deberán proporcionarse las medidas adecuadas de apoyo, como: lavado gástrico, monitoreo estrecho de las condiciones del paciente y proporcionar apoyo cardiorrespiratorio, en caso necesario.

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS		
Nevox Farma	Código: FT-PT-014 Versión: 06	Fecha de aprobación: 08-Mar-2023
	ALMAX® **TABLETAS RECUBIERTAS**	

5	**Propiedades farmacológicas**	**5.1. Propiedades farmacodinámicas:** Mecanismo de acción: no se conoce el mecanismo de acción de la fenazopiridina. Solo se sabe que se excreta en la orina y que ocasiona un efecto anestésico sobre la mucosa del tracto urinario. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** la fenazopiridina se administra por vía oral. No se conoce la farmacocinética de este fármaco. Se cree que unas pequeñas cantidades del fármaco atraviesan la barrera placentaria y pueden entrar en el sistema nervioso central. El fármaco es rápidamente excretado por los riñones con el 65% de la dosis del fármaco sin alterar. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** NA
6	**Datos Farmacéuticos**	**Lista de excipientes:** Fenazopiridina CD al 68%, Opadry.
		Incompatibilidades: NA
		Vida útil- estabilidad (físico-Química): 2 años a partir de la fecha de fabricación.
		Modo de conservación: Almacenar en su envase original a temperatura inferior a 30ºC. Mantener fuera del alcance de los niños. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Desechar los blister vacíos o parcialmente consumidos preferiblemente en los recipientes o contenedores de los programas posconsumo de medicamentos, Punto Azul o similares.
7	**Titular**	NEVOX FARMA S.A.S.
8	**Fabricante**	Fabrifarma S.A. / Colompack S.A.
9	**Ciudad / País origen**	Cali, Valle / Bogotá D.C. - Colombia
10	**Registro Sanitario No.**	INVIMA 2016M-0004435-R1
11	**Vigencia del Registro Sanitario**	14-Jun-2021 - En Trámite de renovación
12	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
13	**Presentaciones comerciales**	Caja x 7,10 y 14 Tabletas recubiertas en Blíster PVC-Aluminio
14	**Códigos de Barras (EAN 13)**	x 10 = 7707334710010 x 7 = 7707334710645
15	**Código IUM**	x 14 = 1F1042751000102 x 10 = 1F1042751000101 x 7 = 1F1042751000100
16	**Código CUM**	19949079-06
17	**Código ATC**	G04BX06
18	**Programa de Farmacovigilancia**	ALMAX TABLETAS será incluido en el Programa de farmacovigilancia, de acuerdo con la resolución No. 2004009455 del 28 mayo de 2004.

Bibliografía:

1.República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Comisión Revisora, Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos. Acta No. 03 de 2015, de 23, 24, 25, y 26 de Febrero del 2015. Numeral 3.1.7.3.

2. PERU. Ministerio de Salud. Dirección General de medicamentos, Insumos y drogas, Informe técnico 03-2012 Ficha Técnica: FENAZOPIRIDINA 100mg FENAZOPIRINIDA 200mg Tabletas. LIMA 27 de abril del 2012.

3. Noonan HM, Kimbrell M, Johnson WB, et al. Phenazopyridine-induced hemolytic anemia. Urology 1983;21:623—4.

4. Fincher ME, Campbell HT. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after phenazopyridine hydrochloride (Pyridium) administration in end-stage renal disease. S Med J 1989;82:372—4.

5. Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. Can Fam Physician. 2008 Jun; 54(6):853-4.

6. Siddiqui MA. Chronic severe hemolytic anemia from phenazopyridine. Ann Intern Med. 1995 Jan 15; 122(2):156;

7. Badley BW. Phenazopyridine-induced hepatitis. Br Med J. 1976 Oct 9;2 (6040):850

8. Singh M, Shailesh F, Tiwari U, Sharma SG, Malik B. Phenazopyridine associated acute interstitial nephritis and review of literature. Ren Fail. 2014 Jun; 36 (5):804-7.

9. Shahani L, Sattovia S. Acquired methaemoglobinaemia related to phenazopyridine ingestion. BMJ Case Rep. 2012 Sep 17; 2012.

10. National Toxicology Program. Phenazopyridine hydrochloride. Rep Carcinog. 2011; 12 : 341 - 2

11. Vidal Vademecum Spain | Cochabamba, 24. 28016 Madrid, España Tel. 91 579 98 00 Fax: 91 579 82 29 Vademecum.es está reconocido oficialmente por las autoridades sanitarias correspondientes como Soporte Válido para incluir publicidad de medicamentos o especialidades farmacéuticas de prescripción dirigida a los profesionales sanitarios (S.V.nº09/10-W-CM), concedida el 3 de diciembre de 2010.

Aprobado:



Director Técnico
Q.F. Guillermo Uribe

NEXTPHARMA LABORATORIOS	**FORMATO**	CÓDIGO	DTC-PR-003-FR-001
		VERSIÓN	01
	FICHA TÉCNICA GENERAL	FECHA DE EMISIÓN	23/09/2024
		FECHA DE REVISIÓN	23/09/2026

INFORMACION		
NOMBRE DEL PRODUCTO		**FENITOINA 100 mg TABLETAS**
Código de la ficha técnica		FT-081-01
Tipo de Producto		Medicamento
Registro Sanitario	**Numero**	Autorización de Importación por Lote
	Vigencia	Hasta Fin de Vida Util por Lote
	Importador	Next Pharma Sourcing S.A.S.
	Fabricante	Kwality Pharmaceuticals Ltd., INDIA
Composición Cuali-Cuantitativa	**Principio Activo**	Fenitoina Sódica
	Concentración	100 mg
Forma Farmaceutica		Tableta
Aspecto		Tableta ranurada, de forma ovalada y de color blanco
Presentaciones comerciales		Cajax100Tabletas (10 blisterx10 Tabletas)
Indicaciones / uso Terapeutico		**Anticonvulsivante** Epilepsia cortical focal y psicomotora de abuela (no apto para crisis de ausencia), migraña. Neuralgia del trigémino, arritmias cardíacas (especialmente inducidas por digitálicos), estado epiléptico.
Posologia		Adultos: 100mg 2-3 veces al día con o después de las comidas. Dosis máxima: 600 mg diarios. Niños: 4-7 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Dosis máxima: 300 mg diarios.
		Contraindicaciones: Pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los excipientes, o a otras

NEXTPHARMA LABORATORIOS	FORMATO	CÓDIGO	DTC-PR-003-FR-001
		VERSIÓN	01
	FICHA TÉCNICA GENERAL	FECHA DE EMISIÓN	23/09/2024
		FECHA DE REVISIÓN	23/09/2026

INFORMACION	
Contraindicaciones y adevertencias	hidantoínas. Embarazo y lactancia. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. Administración concomitante con delavirdina. **Advertencias:** - El hígado es el lugar principal de biotransformación de fenitoína; los pacientes con deterioro de la función hepática, pacientes ancianos o los que están gravemente enfermos pueden presentar signos tempranos de toxicidad. Si los signos iníciales de toxicidad en el SNC relacionados con la dosis se desarrollan, deberán verificarse inmediatamente las concentraciones plasmáticas. La fenitoína puede también aumentar el nivel de glucosa sérica en pacientes diabéticos, posee efectos inhibitorios sobre la insulina. - Debe descartarse crisis epilépticas causadas por alteración metabólica, antes de iniciarse el tratamiento. - En caso se presentarse asociadas crisis epilépticas de ausencia (pequeño mal), es necesaria la Politerapia. Por riesgo de toxicidad del SNC (delirio, psicosis, encefalopatía), en ocasiones irreversible, se debe realizar seguimiento estricto de las concentraciones plasmáticas. Si los niveles son excesivos se debe reducir la dosis. En caso de síntomas persistentes se debe suspender. - Se debe realizar la educación adecuada a pacientes y familiares, la importancia de la adherencia e informar los cambios en las condiciones de administración, conocer signos y síntomas de toxicidad (hematológicas, dermatológicas, hipersensibilidad o hepática) y reportar de inmediato, sin importar la severidad.
Via de Administracion	Oral
Tiempo de Vida Util	36 meses
Condicion de Venta	
CUM	No Aplica
IUM	1F1062831001100
ATC	N03AB02
Codigo de Barras	7709768067463

HISTORIAL DE CAMBIO	
VERSION	**DESCRIPCION DEL CAMBIO**
O1	Creación del documento Documento emitido para solicitud del IUM

Elaborado por	Aprobado por
 FIRMA FECHA: 02/10/2024	 FIRMA: FECHA: 02/10/2024
CARGO: ASISTENTE DE DIRECCION TECNICA	CARGO: DIRECTORA TECNICA

1. OBJETIVO

Suministrar la información técnica y de seguridad del producto Blask® solución inyectable.

2. ALCANCE

COPIA NO CONTROLADA

Aplica para su control a Dirección Técnica y Regulatorios.
Aplica a la persona autorizada que defina Laboratorios Blaskov Ltda., en la entrega del documento.

3. REQUISITOS LEGALES

Para el desarrollo y aplicación del documento, se tiene en cuenta las siguientes normativas gubernamentales: "Resolución 1160 de 2016", "Resolución 0371 de 2009" y "Resolución 2004009455 de 2004", con los siguientes numerales:

Resolución 1160 de 2016

Introducción

Consideraciones Generales

"Las buenas prácticas indicadas más abajo deben ser consideradas guías generales, esta guía como un todo no cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en la fabricación o protección ambiental: estos están normalmente regidos por legislación nacional. Un nuevo concepto de análisis de riesgo relativo a la producción y a la seguridad del personal es también nuevamente recomendado (Anexo 7 del Informe 37 de la OMS). El fabricante debe garantizar la seguridad de los trabajadores y tomar las medidas necesarias para prevenir la contaminación del medio ambiente de conformidad con la legislación vigente en la materia. Deben ser usadas las denominaciones comunes internacionales (DCI), para sustancias farmacéuticas designadas por la OMS cuando estén disponibles junto con otros nombres designados".

1. Garantía de Calidad

Numeral 1.3: "El fabricante debe asumir responsabilidad por la calidad de los medicamentos para garantizar que son aptos para su uso previsto, cumplir con los requerimientos de la autorización de comercialización y no colocar a los pacientes en riesgo debido a una inadecuada seguridad, calidad y eficacia. La consecución de este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta directivas y requiere de la participación y el compromiso del personal en todos los departamentos y niveles de la compañía, sus proveedores y distribuidores. Para alcanzar el objetivo de calidad confiable, debe haber un diseño e implementación exhaustiva del sistema de garantía de calidad incorporando las BPM y el control de calidad. Debe estar completamente documentado y monitorear eficiencia.Todas las partes del sistema de garantía de calidad deben poseer el personal competente, y debe contar con instalaciones y equipos adecuados y suficientes".

15. Documentación

Numeral 15.1: "Principio. Una buena documentación es una parte esencial del sistema de garantía de calidad y, por tanto, debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPM. Tiene por objeto definir las especificaciones y procedimientos de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean toda la información necesaria para decidir acerca de la autorización o no de liberación a la venta de un lote de medicamento; y asegurar la existencia de evidencia documentada, trazabilidad y proveer registros a la auditoría que permitan la investigación de un lote sospechoso de tener algún defecto. Asegura la disponibilidad de los datos necesarios para la validación, revisión y análisis estadístico. El diseño y la utilización de los documentos dependen del fabricante. En algunos casos, todos o algunos de los documentos mencionados a continuación podrán integrar un conjunto de documentos, pero por lo general están separados".

Generalidades

Numeral 15.2: "Los documentos deben ser diseñados, preparados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias pertinentes enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización (registro sanitario)".

Anexo 3

1. Garantía de Calidad

Numeral	Requerimiento	Criticidad
1.3	¿El fabricante tiene definida la política acerca de su responsabilidad para que sus productos cumplan con los requisitos de comercialización, calidad,	C

	seguridad y eficacia que no pongan a los pacientes en situación de riesgo?	

• Convenciones: C. (Crítico).

COPIA NO CONTROLADA

Resolución 0371 de 2009

• **Artículo Décimo Tercero. Prohibiciones:** "Además de las prohibiciones consagradas en el artículo 32 del Decreto 4741 de 2005 sobre la materia, ninguna persona podrá:
Disponer los fármacos o medicamentos vencidos en rellenos sanitarios y en celdas o rellenos de seguridad, salvo autorización previa de la autoridad ambiental competente y la adopción de las medidas ambientales a que haya lugar.

- Entregar los fármacos o medicamentos vencidos a instalaciones de almacenamiento, aprovechamiento y/o valorización, recuperación y reciclaje, tratamiento o disposición final que no cuente con las licencias o permisos o autorizaciones ambientales a que haya lugar.

- Ubicar centros de acopio en zonas residenciales.
- Abandonar los fármacos o medicamentos vencidos a cielo abierto tanto en zonas urbanas como rurales.
- Quemar fármacos o medicamentos vencidos.
- Verter los fármacos o medicamentos vencidos a los cuerpos de agua, sistemas de alcantarillado público, terrenos baldíos o cualquier otro sitio no autorizado".

Resolución 2004009455 de 2004

• **Artículo 6,** "La información sobre seguridad de los productos de los que trata la presente resolución debe enviarse al INVIMA, dirigida a la Subdirección de Medicamentos y Productos Biológicos con la siguiente periodicidad:

1. Durante las 72 Horas a partir de su conocimiento por parte del programa de farmacovigilancia, para los eventos adversos, que sean serios e inesperados, del mismo modo que las alertas y medidas sanitarias que sobre el producto se hayan presentado en otros países, por parte de la autoridad sanitaria correspondiente.

2. Durante los cinco últimos días hábiles de cada bimestre, un informe que contenga, los eventos adversos que sean esperados y los no serios e inesperados".

4. FICHA TÉCNICA

Nombre del producto:	*Blask® solución inyectable.*
Código interno (Sistema de información):	*00174.*
Registro sanitario N°:	*INVIMA 2018M-0012526-R1.*
Vigencia del registro sanitario:	*11/ABR/2023 (En proceso de renovación).*
Modalidad:	*Fabricar y vender.*

Titular	Dirección	Teléfono
Laboratorios Blaskov Ltda.	*Transversal 25 No. 53 C - 50.*	*345 0650.*
Fabricantes autorizados	**Dirección**	**Teléfono**
Vitalis S.A. C.I.	*Vereda La Diana, la Victoria Bis, lote 2, vía Briceño - Sopo.*	*425 7000.*
Saniggi S.A.S.	*Carerra 31A Nº 7 - 67.*	*345 0650.*

Condición de venta:	*Con fórmula facultativa.*
Forma farmacéutica:	*Solución inyectable.*
Vía de administración:	*Intravenosa.*
Principio activo:	*Cada ampolla de 5 mL de solución inyectable contiene: Fenitoina sódica 250,0 mg.*
Presentaciones aprobadas:	***Comercial marca:** Caja plegadiza con 5 ampollas por 5 mL en vidrio transparente tipo I pirograbada o con etiqueta; **uso institucional** caja plegadiza con 5 ampollas por 5 mL en vidrio transparente tipo I Pirograbada o con etiqueta.*
Tiempo de vida útil:	*Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.*
Condiciones de almacenamiento:	*Consérvese a temperatura inferior a 30ºC en su envase y empaque original.*

N° de expediente:	*20028809.*
Teléfono de emergencia en Colombia:	*018000 - 916012 - Número fijo: +57(1) 2886012 - atención 24 horas.*

4.1. Información General del Producto – INVIMA

Código ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).	*N03AB02.*
Código CUM: Código Único de Medicamentos.	*020028809-01 / 020028809-03.*

4.2. Información de envase y empaque del producto

Tipo de material de envase:	*Ampolla en vidrio transparente tipo I por 5 mL.*
Tipo de material de empaque:	*Caja plegadiza, etiqueta, inserto y nido.*
Tipo de material de embalaje:	*Caja corrugada.*

4.3. Información médica

COPIA NO CONTROLADA

4. 3. 1. Indicaciones terapéuticas

Anticonvulsivante, Antiarrítmicos: Arritmias auriculares y ventriculares especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.

4. 3. 2. Contraindicaciones y advertencias

Contraindicaciones: Pacientes hipersensibles a la Fenitoína, o a los excipientes, o a otras hidantoínas. Embarazo y lactancia. Trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. Administración concomitante con delavirdina.
Por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la Fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo A-V de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de Adams - Stokes.

Advertencias y precauciones de empleo

Precauciones y advertencias: El hígado es el lugar principal de biotransformación de Fenitoína; los pacientes con deterioro de la función hepática, pacientes ancianos o los que están gravemente enfermos pueden presentar signos tempranos de toxicidad.
Si los signos iníciales de toxicidad en el SNC relacionados con la dosis se desarrollan, deberán verificarse inmediatamente las concentraciones plasmáticas.
La Fenitoína puede también aumentar el nivel de glucosa sérica en pacientes diabéticos, posee efectos inhibitorios sobre la insulina.
Debe descartarse crisis epilépticas causadas por alteración metabólica, antes de iniciarse el tratamiento. En caso se presentarse asociadas crisis epilépticas de ausencia (pequeño mal), es necesaria la politerapia.
Por riesgo de toxicidad del SNC (delirio, psicosis, encefalopatía), en ocasiones irreversible, se debe realizar seguimiento estricto de las concentraciones plasmáticas. Si los niveles son excesivos se debe reducir la dosis. En caso de síntomas persistentes se debe suspender.
Se debe realizar la educación adecuada a pacientes y familiares, la importancia de la adherencia e informar los cambios en las condiciones de administración, conocer signos y síntomas de toxicidad (hematológicas, dermatológicas, hipersensibilidad o hepática) y reportar de inmediato, sin importar la severidad.
Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequial o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia.

No debe ingerir bebidas alcohólicas y otros medicamentos sin asesoría médica.

La importancia de la buena higiene dental debe resaltarse para minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Conductas e ideas suicidas: Los antiepilépticos (AE), incluida la Fenitoína, aumentan el riesgo de ideas o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes y familiares tratados con AE para cualquier indicación deben controlarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta. Cualquiera que considere prescribir Fenitoína u otro AE debe balancear el riesgo-beneficio. Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los AE aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico.

Reacciones dermatológicas serias: Se han reportado reacciones dermatológicas serias y algunas veces mortales, incluida necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), con el tratamiento con Fenitoína. La aparición de síntomas, usualmente ocurre dentro de los primeros 28 días, pero puede ocurrir posteriormente. Deberá interrumpirse la

Fenitoína cuando surja el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada con el medicamento. Si los signos o síntomas sugieren SSJ/NET, deberá considerarse un tratamiento alterno. Si se presenta erupción, el paciente deberá ser evaluado con relación a los signos y síntomas sistémicos de reacción medicamentosa con eosinofília y síntomas sistémicos.
Los estudios en pacientes con ascendencia China han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que utilizan carbamazepina. La evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollar SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática que toman otros medicamentos antiepilépticos asociados con SSJ/NET, incluida Fenitoína. Deberá considerarse evitar la Fenitoína como una alternativa de la carbamazepina en pacientes positivos para HLA-B*1502.
La utilización de la genotipificación de HLA-B*1502 tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituirse por la vigilancia clínica apropiada y el manejo de los pacientes. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y la morbilidad del SSJ/NET, tales como la dosis del antiepiléptico (AE), el cumplimiento terapéutico, los medicamentos concomitantes, las comorbilidades y el nivel de control dermatológico no se han estudiado.

Lesión Hepática: Se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluidos casos poco frecuentes de insuficiencia hepática aguda con el tratamiento de Fenitoína. Estos eventos pueden hacer parte del espectro de RMESS o pueden ocurrir de manera aislada. Otras manifestaciones frecuentes incluyen ictericia, hepatomegalia, elevación de los niveles de transaminasa séricas, leucocitosis y eosinofília. El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda por Fenitoína varía desde la recuperación inmediata hasta desenlaces fatales. En estos pacientes con hepatotoxicidad aguda, el tratamiento con Fenitoína debe interrumpirse inmediatamente y no debe volverse a administrar.

Sistema Hematopoyético: Las complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, se han reportado ocasionalmente asociadas con la administración de Fenitoína, esto ha incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea.
Se han reportado numerosos casos que sugieren una relación entre la Fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada) incluida hiperplasia benigna en nodos linfáticos, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque una relación de causa y efecto no se ha establecido, la ocurrencia de linfadenopatía indica la necesidad de diferenciar dicha condición de otros tipos de patologías de nodos linfáticos. El compromiso de los nodos linfáticos puede ocurrir con o sin síntomas y signos de RMESS.
En todos los casos de linfadenopatía, está indicada la observación para seguimiento durante un periodo prolongado y deben realizarse todos los esfuerzos para controlar las crisis epilépticas usando antiepilépticos alternativos.

Efectos sobre la vitamina D y sobre los huesos: La utilización crónica de Fenitoína en pacientes con epilepsia se ha asociado con la disminución de la densidad mineral ósea (osteopenia, osteoporosis y osteomalacia) y fracturas óseas. La Fenitoína induce enzimas metabolizadoras hepáticas. Esto puede mejorar el metabolismo de la vitamina D y disminuir las concentraciones de vitamina D que puedan conllevar a deficiencia de ésta vitamina, hipocalcemia e hipofosfatemia. Deberá considerarse la detección mediante pruebas de laboratorio radiológicas relacionadas con los huesos según sea apropiado e iniciar los planes de tratamiento de acuerdo con las directrices establecidas.
Efectos del Consumo de Alcohol Sobre las Concentraciones Séricas de Fenitoína.
El consumo agudo de alcohol puede aumentar las concentraciones séricas de Fenitoína, aunque el consumo crónico del alcohol puede disminuir las concentraciones séricas.
Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Exacerbación de la Porfiria: Debido a que sólo existen informes aislados que asocian la Fenitoína con la exacerbación de Porfiria, deberá tenerse precaución durante la utilización de este medicamento en pacientes que sufren esta enfermedad.

Pruebas de Laboratorio: Pueden ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas de Fenitoína para obtener ajustes óptimos de la dosis. Las dosis de la Fenitoína son usualmente seleccionadas para obtener concentraciones plasmáticas totales terapéuticas de 10 a 20µg/mL (concentraciones de Fenitoína no unida a proteína de 1 a 2µg/mL).

COPIA NO CONTROLADA

Utilización durante el embarazo: Riesgo para la madre: Un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas puede ocurrir durante el embarazo debido a la alteración de la farmacocinética de la Fenitoína. La medición periódica de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína puede ser valiosa para el manejo de las mujeres embarazadas como una guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente sea indicado restaurar en el postparto la dosis original. Esto será únicamente, criterio del médico tratante.

Riesgo para el Feto: Si este medicamento se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando el medicamento, deberá advertírsele sobre el riesgo para el feto.
La exposición prenatal a la Fenitoína puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros desenlaces adversos relacionados con el desarrollo. El aumento de las frecuencias de malformaciones mayores (tales como hendiduras buco faciales y defectos cardiacos), anomalías menores (características faciales dismórficas, hipoplasia de la uña y el dedo), anomalías del crecimiento (incluida microcefalia) y deficiencia mental se han reportado en niños nacidos de mujeres epilépticas que estaban tomando Fenitoína sola o como politerapia con otros antiepilépticos durante el embarazo.
Se han reportado varios casos de cánceres, incluido neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron Fenitoína durante el embarazo. La incidencia global de malformaciones para niños de mujeres epilépticas tratados con medicamentos antiepilépticos (Fenitoína u otros) durante el embarazo es aproximadamente 10% o dos a tres veces el de la población general. Sin embargo, las contribuciones relativas de medicamentos antiepilépticos y otros factores asociados con epilepsia al aumento del riesgo son inciertos y en la mayoría de los casos no se han podido atribuir anomalías específicas del desarrollo a antiepilépticos específicos. Los pacientes deben consultar con sus médicos para balancear los riesgos y los beneficios de la Fenitoína durante el embarazo.

Periodo Postparto: Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la diminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a Fenitoína en el útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento y al neonato después del nacimiento.

No se recomienda la lactancia del neonato por parte de madres tratadas con Fenitoína, ya que este medicamento se secreta en leche materna.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia: Al igual que con otros antiepilépticos, existe relación entre la administración de fenitoína y la aparición de malformaciones congénitas, por ello no debe utilizarse como fármaco de elección durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, debiéndose evaluar en cada caso la relación beneficio/riesgo. No se debe suspender la medicación antiepiléptica si se está administrando para prevenir crisis de gran mal, ya que puede precipitarse un status epilépticus, lo que conlleva el riesgo de producir hipoxia grave en la madre y en el feto.
Durante el embarazo puede incrementarse la frecuencia de convulsiones debido a una alteración en la absorción o metabolismo de la fenitoína. Por ello es muy importante determinar los niveles séricos a fin de adecuar la posología en cada paciente. Después del parto probablemente sea necesario reinstaurar la dosis previa al embarazo. La fenitoína administrada antes del parto produce déficit de vitamina K, y por tanto de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. El riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

Fenitoína Atraviesa la Placenta en Humanos: La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (Incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoínico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.
La Fenitoína no se debe utilizar durante el embarazo, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo de daño potencial para el feto.
No se recomienda la lactancia del neonato por parte de madres tratadas con fenitoína, ya que este medicamento se secreta en la leche materna.

Para la vía Parenteral: Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión e insuficiencia cardíaca grave.

Preclínicos: Aumento de las tasas de resorción y malformación fueron reportadas después de la administración de dosis de Fenitoína de 75 mg/kg o mayores (aproximadamente 120% de la dosis inicial máxima en humanos o mayor en mg/m2) a conejas gestantes.

Metabolismo del CYP2C9: Fenitoína es metabolizada por la enzima CYP450 CYP2C9. Los pacientes que son portadores de las variantes de función disminuida CYP2C9*2 o CYP2C9*3 (metabolizadores intermedios o lentos de los sustratos del CYP2C9) pueden tener riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad posterior. En pacientes que se sabe que son portadores de los alelos de función disminuida CYP2C9*2 o *3, se recomienda una estrecha vigilancia de la respuesta clínica y puede ser necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de fenitoína.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia: Al igual que con otros antiepilépticos, existe relación entre la administración de fenitoína y la aparición de malformaciones congénitas, por ello no debe utilizarse como fármaco de elección durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, debiéndose evaluar en cada caso la relación beneficio/riesgo. No se debe suspender la medicación antiepiléptica si se está administrando para prevenir crisis de gran mal, ya que puede precipitarse un status epilépticus, lo que conlleva el riesgo de producir hipoxia grave en la madre y en el feto.
Durante el embarazo puede incrementarse la frecuencia de convulsiones debido a una alteración en la absorción o metabolismo de la fenitoína. Por ello es muy importante determinar los niveles séricos a fin de adecuar la posología en cada paciente. Después del parto probablemente sea necesario reinstaurar la dosis previa al embarazo. La fenitoína administrada antes del parto produce déficit de vitamina K, y por tanto de los factores de coagulación relacionados con esta vitamina. El riesgo de sangrado en la madre o en el recién nacido puede prevenirse o corregirse con la administración profiláctica de esta vitamina a la madre en el último mes de embarazo y al recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

COPIA NO CONTROLADA

Fenitoína atraviesa la Placenta en Humanos: La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas y otros resultados adversos del desarrollo. En humanos, la exposición a fenitoína durante el embarazo se relaciona con una frecuencia de anomalías graves de 2 a 3 veces mayor que la de la población general, que tiene una frecuencia del 2-3 %. Se han notificado anomalías, como hendiduras bucofaciales, anomalías cardíacas, anomalías craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos, y anomalías del crecimiento (incluida la microcefalia y el retraso del crecimiento intrauterino), ya sea individualmente o como parte del síndrome hidantoínico fetal entre los niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína durante el embarazo. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron fenitoína en monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a fenitoína durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.
La Fenitoína no se debe utilizar durante el embarazo, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe informar a la mujer del riesgo de daño potencial para el feto.
No se recomienda la lactancia del neonato por parte de madres tratadas con fenitoína, ya que este medicamento se secreta en la leche materna.

Mujeres en edad Fértil: Fenitoína puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a fenitoína puede aumentar los riesgos de anomalías congénitas graves y otros resultados adversos del desarrollo. Se desconoce la magnitud del riesgo para el feto cuando el uso de fenitoína es de corta duración (situaciones de emergencia).
Fenitoína no se debe utilizar en mujeres en edad fértil, excepto cuando exista una necesidad clínica y, si es posible, se debe

informar a la mujer del riesgo potencial para el feto relacionado con el uso de fenitoína durante el embarazo. En situaciones de emergencia, se debe evaluar el riesgo de daño al feto en vista del riesgo de crisis epilépticas para el feto y la mujer embarazada.
Antes de iniciar el tratamiento con fenitoína en una mujer en edad fértil, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo.
Debido a la inducción enzimática, la fenitoína puede dar lugar a un fallo en el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales.
Los estudios de casos y controles de asociación del genoma completo en pacientes taiwaneses, japoneses, malasios y tailandeses han identificado un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) en portadores de la variante de función disminuida CYP2C9*3.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fenitoína Accord actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

COPIA NO CONTROLADA

Sobredosis:

Se desconoce cuál es la dosis letal en niños, mientras que en adultos está comprendida entre 2-5 gramos. Los síntomas iniciales de intoxicación son nistagmo, ataxia y disartria.
Otros síntomas indicativos de sobredosis son temblor, hiperflexia, letargo, lenguaje titubeante, náuseas y vómitos. En estos casos deben disminuirse las dosis o suspenderse el tratamiento. El paciente puede llegar al estado de coma e hipotensivo. La muerte es debida a depresión respiratoria y circulatoria. El tratamiento en caso de sobredosificación consiste en mantener la respiración y la circulación sanguínea y tomar las medidas adecuadas de soporte. Puede considerarse el realizar una hemodiálisis ya que la fenitoína no se une en su totalidad a las proteínas plasmáticas.

Precauciones Especiales de uso/manipulación: No se aconseja la administración por vía intramuscular porque pueden transcurrir hasta 24 horas para la obtención de los máximos plasmáticos, ya que la absorción por dicha vía es errática.
Una ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína mientras que una ingesta crónica los puede disminuir.
Algunos signos clínicos pueden indicar niveles séricos elevados, como nistagmo (20 µg/ml), ataxia (30 µg/ml) y letargo (40 µg/ml). Niveles plasmáticos por encima del intervalo terapéutico pueden no ir acompañados de clínica, por lo que es necesario determinar los niveles séricos de fenitoína para seguir una correcta pauta posológica.
Por tener etanol como excipiente puede ser causa de riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, y en mujeres embarazadas y niños.
La exposición a las hidantoínas antes del parto puede producir un aumento del riesgo de hemorragia que ponga en peligro la vida del neonato. Las hidantoínas también pueden producir deficiencia de vitamina K en la madre, lo que conlleva a un aumento de hemorragia materna durante el parto.
La fenitoína se metaboliza en el hígado, por ello los pacientes con insuficiencia hepática, pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos pueden experimentar toxicidad temprana.
Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes con hipotensión e insuficiencia cardíaca grave.
La fenitoína puede interferir el metabolismo de la vitamina D, pudiendo producir osteomalacia.
Puede producir hiperglucemia, dado sus efectos inhibidores de la liberación de insulina, y aumentar los niveles séricos de glucosa en diabéticos.
Se han descrito casos de irritación tisular e inflamación en el lugar de inyección, con y sin extravasación de fenitoína intravenosa. Esta irritación puede variar desde una ligera sensibilidad hasta necrosis extensiva, por lo que debe evitarse la administración inadecuada de este medicamento, incluyendo la administración por vía subcutánea o perivascular, para evitar la posibilidad de producir estos efectos.
Se ha observado que existe un pequeño porcentaje de pacientes que metaboliza la fenitoína a una velocidad inferior que el resto. Esta metabolización lenta parece estar determinada genéticamente.
Niveles séricos de fenitoína por encima del intervalo terapéutico pueden producir estados de confusión referidos como delirium, psicosis o encefalopatía, o raramente disfunción cerebelar irreversible. Por consiguiente, se recomienda determinar los niveles séricos de fenitoína al primer signo de toxicidad aguda.
Una complicación común en el tratamiento con fenitoína es la hiperplasia gingival, siendo la incidencia mayor en los pacientes menores de 23 años que en los de más edad. Además, los efectos leucopénicos de los anticonvulsivos del grupo hidantoína pueden dar lugar a un aumento de la incidencia de infecciones microbianas, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. En casos de producirse leucopenia, las intervenciones dentales deben posponerse hasta que los recuentos sanguíneos vuelvan a ser normales.
Fenitoína puede precipitar o agravar crisis de ausencia y crisis mioclónicas.
- Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica crónica (NET) asociadas al uso de Fenitoina Accord 50 mg/ml solución inyectable.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Fenitoina 50 mg/mL solución inyectable debe ser suspendido.

- Los mejores resultados en el manejo del SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

- Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Fenitoina 50 mg/mL solución inyectable, Fenitoina 50 mg/ml solución inyectable no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró

un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de éste riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para Fenitoína.
Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

COPIA NO CONTROLADA

4. 3. 3. Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La Fenitoína se une extensamente a las proteínas plasmáticas séricas y está propensa a desplazamiento competitivo. La Fenitoína se metaboliza por las enzimas hepáticas del citocromo P450, CYP2C9, CYP2C19 y son particularmente sensibles a interacciones medicamentosas inhibitorias debido a que están sujetas al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos significativos en las concentraciones circulantes de Fenitoína y aumentar el riesgo de toxicidad al medicamento. La Fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadoras de medicamentos. Las determinaciones de las concentraciones séricas de Fenitoína son especialmente útiles cuando se sospechan posibles interacciones medicamentosas.

Las interacciones medicamentosas más frecuentes son las siguientes:

Medicamentos que afectan la concentración de Fenitoína

Los medicamentos que pueden aumentar las concentraciones séricas de Fenitoína, incluyen: consumo prolongado de alcohol, amiodarona, antiepilépticos (etosuximida, felbamato, oxcarbazepina, metsuximida, topiramato), azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol), capecitabina cloranfenicol, clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, estrógenos, fluorouracilo, fluoxetina, fluvastatina, fluvoxamina, antagonistas de H2 (por ejemplo cimetidina), halotano, isoniazida, metilfenidato, omeprazol, fenotiazinas, salicilatos, sertralina, succinimidas, sulfonamidas (por ejemplo sulfametizol, sulfafenazol, sulfadiazina, sulfametoxazol-trimetroprim), tracrolimus, ticlopidina, tolbutamida, trazodona y warfarina.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones de Fenitoína, incluyen: antineoplásicos usualmente en combinación (por ejemplo bleomicina, carboplatina, cisplatina, doxorubicina, metotrexate) usualmente como politerapia con carbamazepina, abuso crónico de alcohol, ácido fólico, fosamprenavir, nelfinavir, reserpina, ritonavir, hierba de San Juan, sucralfato y vigabatrina.
La administración de Fenitoína con preparaciones que aumentan el pH gástrico (Por ejemplo suplementos o antiácidos que contienen carbonato de calcio, hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) Pueden afectar la absorción de la Fenitoína. En la mayoría de los casos donde las interacciones fueron observadas, el efecto fue la disminución de las concentraciones de Fenitoína cuando los medicamentos se toman al mismo tiempo. Cuando sea posible, la Fenitoína y estos productos no deben tomarse a la misma hora del día.

Los medicamentos que pueden aumentar o disminuir las concentraciones séricas de Fenitoína incluyen: Fenobarbital, valproato sódico y ácido valproico. De manera similar, el efecto de la Fenitoína sobre las concentraciones de fenobarbital, ácido valproico y valproato de sodio séricas es impredecibles.
La adición o el retiro de estos medicamentos en pacientes bajo terapia con Fenitoína pueden requerir ajuste de la dosis de Fenitoína para lograr un desenlace clínico óptimo.

Medicamentos afectados por la Fenitoína

Medicamentos que no deben coadministrarse con Fenitoína: Delavirdina. Los medicamentos cuya eficacia se deteriora por la Fenitoína incluyen: azoles (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), corticoesteroides, doxiciclina, estrógenos, furosemida, irinotecan, anticonceptivos orales, paclitaxel, paroxetina, quinidina, rifampina, sertralina, teniposida, teofilina y vitamina D.
Se han reportado aumento y disminución de las respuestas PT/INR cuando la fenitoína se coadministra con **warfarina.**

La Fenitoína disminuye las concentraciones plasmáticas: Albendazol, algunos antivirales contra el VIH (efavirenz, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), antiepilépticos (felbamato, topiramato, oxcarbazepina, quetiapina) atorvastatina, ciclosporina, digoxina, fluvastatina, ácido fólico, mexiletina, nisoldipina, praziquantel y simvastatina.

Cuando se administra la Fenitoína con fosamprenavir: solo puede disminuir la concentración de amprenavir, el metabolito activo.

La Fenitoína cuando se administra con la politerapia: fosamprenavir y ritonavir puede aumentar la concentración de amprenavir.
La resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio se ha presentado en pacientes a los que se les ha administrado de manera crónica fenitoína. Se desconoce si la Fenitoína tiene el mismo efecto sobre los no polarizantés. Los pacientes deben monitorearse de cerca para recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que la esperada y los requisitos de las tasas de infusión pueden ser mayores.
La adición o el retiro de la Fenitoína durante a terapia concomitante con estos agentes puede requerir ajuste de la dosis de estos agentes para lograr el resultado clínico óptimo.

Interacción con Medicamentos y Preparaciones de Alimentación Nutricionales/Enteral: Los reportes de la literatura sugieren que los pacientes que han recibido preparaciones de nutrición enteral y/o suplementos nutricionales relacionados tienen concentraciones plasmáticas de Fenitoína menores de lo esperado. Por tanto se sugiere que la Fenitoína no se debe administrar concomitantemente con una preparación de nutrición enteral. En estos pacientes podría ser necesario el monitoreo más

frecuente de las concentraciones séricas de Fenitoína.

Interacciones Medicamentosas o con Pruebas de Laboratorio: La Fenitoína puede disminuir las concentraciones séricas de T4. También puede producirse valores menores de lo normal para pruebas de dexametasona o metirapona. La Fenitoína puede producir incremento de los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina, y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).
Deberá tenerse cuidado cuando se utilizan métodos inmunoanalíticos para medir las concentraciones plasmáticas de Fenitoína.

Incompatibilidades:

La solución de fenitoína únicamente es compatible con suero fisiológico, a una concentración final de 1-10 mg/ml.
No se recomienda ninguna otra solución para infusión intravenosa debido a la poca solubilidad del medicamento a pH inferiores a 10.

COPIA NO CONTROLADA

4. 3. 4. Posología y forma de administración

Intravenosa: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24h vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24 horas después con una dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 o 4 administraciones.

Intramuscular: No debe ser utilizado para el tratamiento del estado epiléptico debido al retraso en la absorción. La administración IM no debería normalmente ser utilizada, debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática. Si se requiere la vía IM durante más de 1 semana, se deben considerar rutas alternas como la intubación gástrica. Cuando se regresa a la dosis oral después, se debe ajustar la dosis oral para compensar la lenta y continua absorción intramuscular, para evitar síntomas tóxicos.
Para evitar acumulación medicamentosa debido a la absorción de los depósitos musculares, se recomienda reducir la dosis oral iniciada a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis intramuscular). Se requiere la medición de los niveles séricos de Fenitoína.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga de 15-20 mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20µg/ml). La velocidad de inyección debe ser inferior a 1-3 mg/kg/min, no superándose la dosis de 50 mg por minuto. Las dosis de mantenimiento serán de 5 mg/kg/24h.

Adultos: Administrar una dosis de carga, 15-18 mg/kg/24 h, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8 h y 1/4 dosis a las 16 h); continuar con dosis de mantenimiento de 5-7 mg/kg/24h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8h), es decir, a las 24, 32, 40 horas y sucesivas.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga, 15mg/kg/24h y de mantenimiento de 5mg/kg/24 h.

Arritmias: Administrar de 50 a 100mg cada 10 a 15 minutos hasta que revierta la arritmia o se alcance una dosis máxima de 1000mg. La inyección debe practicarse con las máximas precauciones, aconsejándose la monitorización continua del ECG y de la presión sanguínea. La velocidad de inyección no debe superar los 25-50mg/min.

En pacientes de edad avanzada, muy enfermos, debilitados o con disfunción hepática, a menudo se reduce la dosis total y la velocidad de administración se disminuye a 25mg por minuto o incluso hasta 5-10mg por minuto para disminuir la posibilidad de efectos adversos.

Forma de administración: Debe administrarse lentamente. En adultos, la velocidad no debe ser superior a 50mg/min; en neonatos, la velocidad no debe exceder de 1-3mg/kg/min.
La solución inyectable puede administrarse vía I.V. También puede administrarse en infusión I.V., diluyendo exclusivamente en suero fisiológico a una concentración final entre 1-10 mg/mL. Se aconseja administrar antes y después de la infusión, solución salina estéril a través del mismo catéter o aguja para evitar la irritación venosa local debida a la alcalinidad de la solución.
Se aconseja la determinación de los niveles plasmáticos de Fenitoína para garantizar la eficacia y ajustar posteriormente las dosis de mantenimiento necesarias. Los niveles séricos terapéuticos se sitúan entre 10-20µg/mL.
Durante la administración de la infusión se recomienda el control de las constantes vitales y del ECG.

Pacientes de edad avanzada: (Más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de Fenitoína debe ajustarse según los requisitos individuales de los pacientes utilizando las mismas directrices. Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.
La dosis debe individualizarse para proporcionar un beneficio máximo. En algunos casos, podrían ser necesarias determinaciones de las concentraciones séricas para ajustes óptimos de la dosis. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20µg/mL. Con la dosis recomendada, podría requerirse un periodo de siete a diez días para alcanzar las concentraciones sanguíneas de estado estable con Fenitoína y cambios en la dosis (aumento o disminución) no deben realizarse a intervalos menores de siete a diez días. Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de Fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.
Sí se utiliza la sal de sodio de Fenitoína existe un aumento aproximadamente de un 8% en el contenido del medicamento con la forma de ácido libre sobre la de sal sódica, podrían requerirse ajustes de la dosis y control de la concentración sérica cuando se cambia desde un producto formulado con ácido libre a un producto formulado con sal sódica y viceversa.

Pacientes con enfermedad Hepática o Renal: Debido al aumento de la fracción de la Fenitoína no unida a proteínas en pacientes con enfermedad hepática o renal o en aquellos pacientes con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas de Fenitoína total, deben realizarse con precaución. La concentración de Fenitoína no unida a

proteínas puede ser más útil en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes Adultos Mayores: La depuración de Fenitoína se disminuye levemente en los pacientes adultos mayores y podrían requerirse dosis menores o menos frecuentes.

Pacientes Pediátricos: Inicialmente, 5mg/Kg/día en dos o tres dosis igualmente divididas, con posología subsiguiente individualizada a un máximo de 300mg diarios. Una dosis de mantenimiento diaria recomendada es usualmente 4 a 8mg/kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis para adultos mínima (300mg/día).

Status epilepticus y crisis tónico-clónicas: Adultos: Debe administrarse una dosis de carga de aproximadamente 18 mg/kg/24h vía intravenosa a una velocidad no superior a 50 mg/min (durará unos 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe continuarse 24horas después con una dosis de mantenimiento de 5-7mg/kg/día vía intravenosa repartida en 3 ó 4 administraciones.

Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga de 15-20mg/kg suelen producir concentraciones plasmáticas terapéuticas (10-20µg/ml). La velocidad de inyección debe ser inferior a 1-3mg/kg/min, no superándose la dosis de 50mg por minuto. Las dosis de mantenimiento serán de 5mg/kg/24h.

Neurocirugía: Adultos: Administrar una dosis de carga, 15-18mg/kg/24h, repartida en 3 dosis (1/2 dosis inicialmente, 1/4 dosis a las 8h y 1/4 dosis a las 16h); continuar con dosis de mantenimiento de 5-7mg/kg/24h, fraccionadas en 3 dosis (una cada 8h), es decir, a las 24, 32, 40 horas y sucesivas.
Neonatos y niños pequeños: Dosis de carga, 15mg/kg/24h y de mantenimiento de 5mg/kg/24h.

COPIA NO CONTROLADA

4. 3. 5. Reacciones adversas

Se han observado reacciones alérgicas en forma de erupción y en formas raramente más serias y RMESS. También se ha reportado anafilaxia. Se han presentado también reportes de engrosamientos de los rasgos faciales, Lupus Eritematoso Sistémico, Periartritis nodosa y anomalías de la inmunoglobulina.

Sistema Nervioso: Las reacciones adversas en este sistema corporal son frecuentes y usualmente relacionadas con la dosis. Las reacciones incluyen nistagmo, ataxia, dificultad para hablar, disminución de la coordinación, somnolencia y confusión mental. También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo transitorio, espasmos motores, parestesias y cefaleas. Se han reportado casos raros de discinesias inducidas por fenitoína, incluida córea, distonía, tremor y asterixis, similar a la inducida por fenotiacina y otros neurolépticos.
Una polineuropatía predominantemente sensorial periférica se ha observado en pacientes que han recibido terapia prolongada con fenitoína.

Sistema Digestivo: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náuseas, estreñimiento, agrandamiento de los labios e hiperplasia gingival.

Piel y Anexos: Las manifestaciones dermatológicas algunas veces acompañadas por fiebre incluyen erupciones escarlatatiniformes o morbiliformes. La erupción morbiliforme (similar al sarampión) es la más frecuente; otros tipos de dermatitis se observan más raramente. Otras formas más serias que pueden ser fatales incluyen dermatitis bullosa, exfoliativa o purpúrica, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. También se han reportado casos de hipertricosis.

Sistema Hematológico y Linfático: Se han reportado ocasionalmente complicaciones hematopoyéticas, algunas fatales, asociadas con la administración de fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de la médula ósea. Aunque se ha presentado macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones usualmente responden a la terapia con ácido fólico. También se ha reportado linfadenopatía incluida hiperplasia benigna de nodo linfático, seudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

Órganos de los Sentidos: Alteración del sentido del gusto incluida sabor metálico.

Urogenitales: Enfermedad de Peyronie.

Reacción medicamentosa con eosinofília y síntomas sistémicos RMESS/hipersensibilidad multiorgánica: Se ha reportado Reacción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (RMESS) conocida también como hipersensibilidad multiorgánica en pacientes que están tomando antiepilépticos incluido Fenitoína. Algunos de estos eventos han sido fatales o potencialmente mortales. La RMESS típicamente, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía, asociada con deterioro de otros sistemas u órganos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis, algunas veces semejándose a infección vírica aguda. A menudo se presenta Eosinofília. Debido a que éste desorden varía en la forma como se presenta, podrían estar comprometidos otros sistemas u órganos no mencionados. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso si la erupción es leve o no es evidente. Si los signos y síntomas mencionados anteriormente están presentes, deberá evaluarse de inmediato al paciente. La Fenitoína no debe interrumpirse si no puede establecerse la etiología de los signos y síntomas.

Hipersensibilidad: A la Fenitoína y otras hidantoínas están contraindicadas en pacientes que han experimentado hipersensibilidad a la Fenitoína. Adicionalmente deberán considerarse alternativas para los medicamentos estructuralmente similares tales como carboxamidas (por ejemplo carbamazepina), barbituratos, succinatos y oxazolidindionas (por ejemplo trimetadiona) en estos pacientes. De manera similar, si existen antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a estos medicamentos estructuralmente similares en el paciente o en miembros cercanos de la familia, deberán considerarse como alternativas a Fenitoína.
No se aconseja la administración por vía intramuscular porque pueden transcurrir hasta 24 horas para la obtención de los máximos plasmáticos, ya que la absorción por dicha vía es errática.

Una ingestión aguda de alcohol puede aumentar los niveles plasmáticos de fenitoína mientras que una ingesta crónica los puede disminuir.
Algunos signos clínicos pueden indicar niveles séricos elevados, como nistagmo (20µg/mL), ataxia (30µg/mL) y letargo (40µg/mL). Niveles plasmáticos por encima del intervalo terapéutico pueden no ir acompañados de clínica, por lo que es necesario determinar los niveles séricos de fenitoína para seguir una correcta pauta posológica.

Efectos de la Suspensión Abrupta: La suspensión abrupta en pacientes epilépticos puede precipitar el estado epiléptico. La suspensión deberá realizarse de manera gradual. En caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad, podría requerirse una sustitución más rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debe ser un antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de hidantoínas.
Siguiendo las pautas de dosificación y las instrucciones recomendadas la administración de fenitoína es segura y eficaz sin que aparezcan generalmente efectos secundarios. Los principales signos de toxicidad asociados con la administración intravenosa de fenitoína son colapso cardiovascular y/o depresión del sistema nervioso central. Cuando se administra rápidamente puede aparecer hipotensión.
Se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Cardiovasculares: Reacciones cardiotóxicas graves con depresión de la conducción atrial y ventricular, y fibrilación ventricular. También puede aparecer periarteritis nodosa. Estas complicaciones se suelen producir más frecuentemente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos.

Sistema nervioso central: La mayoría de las reacciones adversas con fenitoína se producen en el sistema nervioso central, y suelen ser dosis dependientes. Se han descrito casos de nistagmo, ataxia, lenguaje titubeante, coordinación disminuida y confusión mental. También se han descrito casos de vértigo, insomnio, nerviosismo y cefaleas. Muy raramente se han descrito casos de disquinesias, incluyendo corea, distonia, temblor y asterixis.

COPIA NO CONTROLADA

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estreñimiento y daño hepático.

Dermatológicos: Rash cutáneo morbiliforme o escarlatiniforme acompañado o no de fiebre, dermatitis exfoliativas y lupus eritematoso.
Se han notificado las siguientes reacciones cutáneas graves con una frecuencia muy rara: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET).

Hematopoyéticos: Algunas complicaciones encontradas han sido fatales. Puede aparecer trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia, y linfoadenopatía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:frecuencia no conocida: Aplasia pura de la serie roja.

Tejido conectivo: Aspereza de las facciones, ensanchamiento de los labios, hiperplasia gingival, y enfermedad de Peyronie.
Lugar de inyección: Irritación local, inflamación, hipersensibilidad, necrosis, y escara.

Otras: Lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa, hepatitis tóxica, y anormalidades en las inmunoglobulinas.
Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con fenitoína. El mecanismo por el cual fenitoína afecta al metabolismo óseo se desconoce.
Población pediátrica: El perfil de eventos adversos de fenitoína es generalmente similar entre niños y adultos. La hiperplasia gingival ocurre más frecuentemente en pacientes pediátricos y en pacientes con higiene bucal insuficiente.

5. FICHA DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

5.1. Composición identificación de los componentes (Principios activos)

Nombre químico	Fórmula química	Número CAS
5,5-Difenilhidantoina, sal Sódica	$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$.	*630-93-3.*

5.2. Medidas de primeros auxilios (En caso de sobredosificación)

• Tenga en cuenta como debe actuar frente a estos casos:

• **Inhalación:** Aire fresco.

• **Contacto con la piel:** Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas.
Aclararse la piel con agua/ducharse. Consultar a un médico.

• **Ingestión:**Hacer beber agua inmediatamente (máximo 2 vasos). Consultar a un médico.

• **Contacto con los ojos:**Aclarar con abundante agua. Consultar al oftalmólogo. Retirar las lentillas.

5.3. Información toxicológica

5. 3. 1. Información sobre los efectos toxicológicos

• **Toxicidad aguda:** Sin datos disponibles
DL50 Oral - Rata - 1.530 mg/kg

• **Corrosión o irritación cutáneas:** Sin datos disponibles.
Sin datos disponibles

COPIA NO CONTROLADA

• **Lesiones o irritación ocular graves:** Sin datos disponibles.
Sin datos disponibles.

• **Sensibilización respiratoria o cutánea:** Sin datos disponibles.
Sin datos disponibles

• **Peligro de aspiración:** Sin datos disponibles.

5.4. Tratamiento y antídoto

El tratamiento de la sobredosis aguda es de apoyo y sintomático. Para manejar la sobredosis crónica con una enfermedad grave que requiere tratamiento continuo con esteroides, la dosis del corticosteroide se puede reducir temporalmente, o tratar en días alternos.

5.5. Estabilidad y reactividad

Dentro del envase y las condiciones que se indican en el registro sanitario, es estable.

5.6. Información de transporte

Los medicamentos deben transportarse de modo que su integridad no se deteriore, las condiciones de almacenaje se mantengan, se protejan contra hurto, se conserve su identificación y se evite la contaminación y/o confusión con otros productos. Además, deben estar seguros y no sujetos a condiciones ambientales diferentes de las especificadas en la etiqueta u otra influencia adversa, ni ataques por microorganismos o plagas. (Resolución 1403 de 2007, Numeral 7.4.).

5.7. Pautas a tener en cuenta con el producto

5. 7. 1. Recomendaciones sobre manipulación segura

• Observar las recomendaciones de almacenamiento.

• Almacenar en los empaques originales.

• Proteger el producto de daños físicos.

5. 7. 2. Causas por las cuales el producto no se debe utilizar

• Cuando se cumple el vencimiento de vida útil del medicamento.

• Cuando el material de envase esté averiado.

• Cuando el material de empaque tenga información alterada.

5.8. Consideraciones sobre disposición final e información ecológica

5. 8. 1. Manejo para la disposición final del producto

• Los envases vacíos no deben ser usados para otros propósitos.

• Rayar la etiqueta de la ampolla para evitar falsificaciones.

• Romper o cortar la caja plegadiza para evitar falsificaciones.

• Llevar el medicamento deteriorado, consumido, parcialmente consumido o vencido a los puntos de recolección de posconsumo **(Contenedores de Punto Azul "Busca tu punto más cercano consultando https://www.puntoazul.com.co/medicamentos-humanos/").**

• Cumplir con la normatividad vigente colombiana y del exterior en cuanto a la disposición final y prohibiciones ambientales de productos posconsumo de fármacos o medicamentos vencidos.

5.9. Nota de Farmacovigilancia

• Si tiene alguna sospecha de un posible problema relacionado con medicamentos, usted es considerado un reportante primario según Artículo 4 de la Resolución 2004009455. Por favor envíe los datos a nuestra dirección de correo electrónico: farmacovigilancia@blaskov.com:

- Un consumidor o paciente identificable (Iniciales o nombre, edad, sexo).
- Un reportante identificable (Nombre, dirección, calificación/título o profesión).
- Descripción del problema relacionado con medicamento / evento adverso (Lo más detallado posible).
- Nombre del producto sospechoso / (lote).

Su bienestar es lo más importante para nosotros, por eso ofrecemos medicamentos de óptima calidad y extendemos nuestro Programa de Farmacovigilancia hasta el post-consumo, manteniendo el perfil de eficacia y seguridad con el soporte del rigor metodológico que caracteriza a Laboratorios Blaskov Ltda.,

http://blaskov.com/farmacovigilancia/ Bogotá: +57 601 3450650 / www.blaskov.com.

COPIA NO CONTROLADA

6. DOCUMENTOS RELACIONADOS

6.1. Documentos de origen interno

N/A.

6.2. Documentos de origen externo

- COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución 1160 (06, abril, 2016). Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de medicamentos, para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Bogotá D.C.: El Ministerio, 2016. 128 p.

- COLOMBIA. MINISTERIO DE AMBIENTE, VIVIENDA Y DESARROLLO TERRITORIAL. Resolución 0371 (26, febrero, 2009). Por la cual se establecen los elementos que deben ser considerados en los Planes de Gestión de Devolución de Productos Posconsumo de Fármacos o Medicamentos Vencidos. Bogotá D.C.: El Ministerio, 2009 9 p.

- COLOMBIA. INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS - INVIMA. Resolución 2004009455 (28, mayo, 2004). Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes, de que trata el artículo 146 del decreto 677 de 1995. Bogotá D.C.: INVIMA, 2004 4 p.

- INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TÉCNICAS Y CERTIFICACIÓN (ICONTEC). Transporte de mercancías. Hojas de daros de seguridad para materiales. Preparación. Norma Técnica Colombiana NTC 4435. Primera actualización. Bogotá D.C.: El Instituto, 2011. 101 p.

https://www.puntoazul.com.co/medicamentos-humanos/

- Monografía FENITOÍNA SODICA Farmacopea de los Estados Unidos de América - Formulario Nacional. USP 47 [Online].Oficial vigente 1/May/2020. https://doi.org/10.31003/USPNF_M64440_04_02

- Ficha Técnica. (FENITOÍNA ACCORD) [Online]. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA, Ministerio de Sanidad. España. Agosto 2021. [citado 28 febrero de 2023]. Disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)). https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65372/FT_65372.pdf

- Sigma-Aldrich Co. Ficha de datos de seguridad de acuerdo el Reglamento (CE) No. 1907/2006. Phenytoin sodium. Versión 8.4. 28.04.2021. 10 p. Sigma- Aldrich - PHR1492.

- COMISIÓN REVISORA SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS. Acta No.12 SESIÒN EXTRA ORDINARIA - PRESENCIAL. En: (19 Junio 2014: Bogotá D.C., Colombia). Acta No. 12 de 2014 SEM. Bogotá D.C., Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, 2014. 88 p.

- COMISIÓN REVISORA SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS . Acta No.23 SESIÒN ORDINARIA - PRESENCIAL. En: (03, 04, 05 y 06 de Noviembre 2015: Bogotá D.C., Colombia). Acta No. 23 de 2015 SEM. Bogotá D.C., Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, 2015. 406 p.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
Nombre: Laura Valentina Pérez Gómez **Cargo:** Asistente Técnico	**Nombre:** Laura Marcela González Angulo **Cargo:** Coordinador de Técnica y Regulatorios	**Nombre:**Javier Ricardo Arbeláez Quintero **Cargo:** Director de Asuntos Técnicos y Regulatorios

VERSIÓN	FECHA	RAZÓN DE LA ACTUALIZACIÓN
1	02/Jul/2019	Implementación del documento al software. Código anterior - FSP-B-REG-021.
2	28/Feb/2023	Se actualiza plantilla de ficha técnica de seguridad; Se actualizan indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y advertencias, posología y forma de administración, Reacciones adversas, manifestaciones de toxicidad, información de transporte, manejo para la disposición final del producto; inclusión de interacciones y nota de farmacovigilancia; incluir

		proceso de renovación. Bajo solicitud documental N° 3541.
3	18/Abr/2023	Corregir error de tipeo en ítems 5,7,2. Bajo solicitud documental N° 3654.

PUBLICÓ	REVISÓ	APROBÓ
Nombre: Jhoan Sebastián Arenas Suárez **Cargo:** Asistente de Gestión Documental **Fecha:** 06/Jul/2023	**Nombre:** Laura Marcela González Angulo **Cargo:** Coordinador de Técnica y Regulatorios **Fecha:** 06/Jul/2023	**Nombre:** Javier Ricardo Arbeláez Quintero **Cargo:** Director de Asuntos Técnicos y Regulatorios **Fecha:** 10/Jul/2023

COPIA NO CONTROLADA

ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

FICHA TÉCNICA PRODUCTO

EPTAVIS NIÑOS 1 g	VERSION: V4.0
Código Producto:	**Presentaciones:**
0019718	Caja x 6 sobres x 1 g C/U
1. Información General	
Principio activo:	Cada sobre de 1 g de granulado contiene Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus mínimo 48,00000 billón de organismos, bifidobacteria (breve, animalis subsp. Lactis), mínimo 22,00000 billón de organismos, lactobacillus acidophilus, mínimo 460,00000 millón de organismos, lactobacillus plantarum mínimo 50,00000 millón de organismos, lactobacillus paracasei mínimo 50,00000 millón de organismos, lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus mínimo 70,00000 millón de organismos, enterococcus faecium mínimo 7,00000 millón de organismos.
Forma Farmacéutica:	Gránulos.
Registro Sanitario/ Notificación sanitaria:	INVIMA 2015 M-0016364
País:	Colombia.
Modalidad del Registro Sanitario:	Importar y vender.
Titular Registro Sanitario:	Centro Sperimentale del Latte S.R.L con domicilio en Strada por Merlino 3-26839 Zelo Buon Persico (LO) Italia.
Fabricante:	**Fabricante principio activo:** Centro Sperimentale del Latte S.R.L con domicilio en Strada por Merlino 3-26839 Zelo Buon Persico (LO) Italia. S.I.I.T S.R.L. Servizio Internationale Imballaggi Termosaldanti con domicilio en vía Ariosto no. 50/60 20090 Trezzano Sul Naviglio (Mi) Italia.
Condición de Venta:	Con formula facultativa.

2. Información de Materiales de envase y empaque	
Material de Empaque primario:	Sobres de PET/AI/PE.
Material de Empaque secundario:	Caja plegadiza.
Condiciones de Almacenamiento:	Conservar en su material de envase y empaque original en temperaturas de refrigeración de 2°C – 8°C.

3. Información Farmacológica	
Vía de administración:	Oral.
Indicaciones:	Síndromes dismicróbicos intestinales: síndromes diarreicos y dispépticos con flora bacteriana alterada (diarrea, enteritis inespecíficas, colitis); dismicrobismo intestinal por antibióticos.
Contraindicaciones:	Hipersensibilidad a los componentes del producto.
Precauciones y advertencias:	El contenido del sobre debe ser tomado en agua u otra bebida no caliente. La ocasional y breve permanencia del producto a temperatura ambiente no perjudica de manera significativa la actividad.
Posología:	N/A.

Realizado por: LSCORDOBA	**Fecha de Emisión:** 25 MAR 2025
Revisado por: LSMONTAÑEZ	**Fecha de Revisión:** 26 MAR 2025

Baxter Ver Docs Ver Imagenes

Regulatory Affairs Ver Reg Print View

Português | Español | English
Cerrar

Fecha: 22/10/2020
Hora: 12:2:59
Usuario: vargasj33

FICHA TECNICA DE PRODUCTOS

ID	PAIS SEDE	LINEA	GRUPO	TIPO DE PRODUCTO
	COLOMBIA	BIOSURGERY	USA / CANADA	MEDICAMENTO

NOMBRE COMERCIAL:	TISSEEL VHSD SA FROZ AST 4ML	**CÓDIGO:**	**1504457**
No. REGISTRO:	2009M-0010258	**FECHA VCTO:**	**12/02/2020**
No. EXPEDIENTE:	20002144	**FECHA RESOL.:**	**14/12/2009**
REF. TECNICA:	N/A	**MARCA**:	BAXTER

TITULAR:	FABRICANTE:	PAIS ORIGEN:
LABORATORIOS BAXTER S.A.	BAXTER A.G	AUSTRIA

COMPLEMENTO

NOMBRE GENERICO DE PRODUCTO:
Proteina coagulante derivado del plasma humano: fibrina y trombina

PRINCIPIO ACTIVO COMPOSICION:
TISSEEL Kit 4 mL. Jeringa prellenada de doble cámara con los dos componentes: Componente 1 (2 mL): Proteina coagulable humana 182 mg. Factor de coagulación XIII 20 UI Aprotinina 6000UI Fibrinogeno 72-110 mg/mL Componente 2 (2 mL): Trombina Humana 1000 IU Cloruro de Calcio Dihidratado 11,72mg.

FORMA FARMACEUTICA:
Solución inyectable

INDICACIONES GENERALES DE USO:
TISSEEL se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes: – para mejorar la hemostasia – como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la dura madre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral). – para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel. Tisseel también es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:
Uso intrahospitalario, exclusivamente por medio especialista, embarazo y lactancia.

PRESENTACION COMERCIAL:
TISSEEL Kit 4 mL. El producto esta compuesto por : Jeringa prellenada en polipropileno de doble camara con los componentes 1 y 2 Set de accesorios esteriles para aplicación conteniendo: 1 jeringa de embolo, 2 piezas de ensamble y 4 canulas para aplicaciones

EMPAQUE PRIMARIO:
Jeringa de Propileno

EMPAQUE SECUNDARIO:
Caja plegadiza

EMBALAJE:
N/A

FACTOR DE EMBALAJE:
1 kit por caja plegadiza

VIDA UTIL:
24 meses

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:
Este producto debe almacenarse en congelación a temperaturas iguales o inferiores a -20ºC, en su envase y empaque original. La cadena de frio no debe interrumpirse hasta su uso. Una vez descongelado el producto, este puede utilizarse en un plazo máximo de 72 horas, no volver a congelar el producto de nuevo.

CONDICIONES ESPECIALES DE MANIPULACION:
Usar técnica aséptica

TIPO DE MEDICAMENTO:
Biologico

CLASIFICACION DEL RIESGO:
N/A

INNOVADOR DE LA MOLECULA

CONDICION DE VENTA.
Venta Con formula facultativa

SISTEMA DE CLASIFICACION ATC(DRUGS)– GMDN(DEVICE):
B02BB01

OBSERVACIONES:
En tramite de renovación Registro Sanitario.

INFORMACION DE PROPIEDAD DE BAXTER-ESTE DOCUMENTO NO DEBE SER REPRODUCIDO O DIVULGADO A OTROS SIN PREVIA AUTORIZACIóN DE EL USUARIO ES RESPONSABLE DE ASEGURARSE, QUE LA VERSIóN DEL DOCUMENTO ES LA VIGENTE PARA SU ADECUADO USO.

BIOSIDUS BIOSIDUS COLOMBIA S.A.	FICHA TÉCNICA	FT-COGN1-01
DEPARTAMENTO: GARANTÍA DE CALIDAD		Página 1 de 2
FICHA TÉCNICA PRODUCTO BIOFIGRAN 300 µg®		Vigencia: Feb/2021

1. INFORMACIÓN DE LA EMPRESA

EMPRESA:	DIRECCIÓN	CIUDAD	TELÉFONO	PAGINA WEB
BIOSIDUS COLOMBIA S.A.	Calle 90 #19-41 Of. 202	Bogotá	(571) 4699714	www.biosidus.com.ar

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	CONCENTRACIÓN
Filgrastim	BIOFIGRAN® 300 µg	Cada vial contiene Filgrastim 300 µg.	300 µg
FORMA FARMACÉUTICA	**DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO**	**REGISTRO SANITARIO**	**VIGENCIA**
Solución inyectable	Biofigran 300 µg es un producto que contiene Filgrastim, un factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante.	INVIMA 2020M-007141-R2	09/03/2025

VIDA ÚTIL	MODALIDAD DE REGISTRO	CÓDIGO ATC (nivel IV)	DESCRIPCIÓN ATC	MEDICAMENTO CONTROLADO si/no	MEDICAMENTO ESENCIAL si/no	PBS si/no
2 años	Importar y vender	L03AA02	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	NO	SI	SI

3. PRESENTACIONES

PRESENTACIÓN	CANTIDAD POR UND MÍNIMA	CÓDIGO CUM	CÓDIGO DE BARRAS (GTIN-13)
Caja por 4 viales conteniendo 1 ml de solución	4	214314-02	7795355998661

4. FABRICANTE

FABRICANTE
BIOSIDUS S.A.

5. TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

TITULAR
BIOSIDUS S.A.

6. IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR

IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR
BIOSIDUS COLOMBIA S.A.S.

7. INFORMACIÓN ENVASE

TIPO DE MATERIAL	UNIDOSIS	DIMENSIONES	
		ALTURA TOTAL	DIAMETRO CUERPO
Vial en vidrio tipo I con polvo liofilizado	SI	37,5 – 38,5 mm	14,25 – 14,75 mm

8. INFORMACIÓN EMPAQUE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL		
Cartón Cartulina		Caja plegadiza		
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MÁXIMA DE EMPAQUE	DIMENSIONES		
		LARGO	ANCHO	ALTO
Caja por 4 viales conteniendo 1 ml de solución	4	132,5 mm	72 mm	41 mm

9. INFORMACIÓN DE EMBALAJE

TIPO DE MATERIAL		CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL				
Poliestireno expandido		Nevera de Icopor				
PRESENTACIÓN	CANTIDAD MÁXIMA A EMBALAR	DIMENSIONES			PESO	
		LARGO	ANCHO	ALTO	NETO	BRUTO
Caja por 4 viales conteniendo 1 ml de solución	64 Unds	52,5 cm	59,5 cm	70,5 cm	2,89 kg	18,17 kg

10. OTRAS ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

CONDICIONES DEL ALMACENAMIENTO	ESTABILIDAD DE USO
Almacenar entre 2°C y 8°C en su envase y empaque original.	NA

ELABORADO:		REVISADO:		APROBADO:	
	Gerente de AARR (CO)		Jefe de Logística (ARG)		Gerente General (CO)
FECHA:	02-02-2021	FECHA:	03-02-2021	FECHA:	24-02.2021

FICHA TÉCNICA

LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	**PRODUCTO**	Konakion MM Ped.2 Mg/0,2 Ml Amp. Cj. X 5

TIPO DE PRODUCTO	MEDICAMENTO	
PRINCIPIO ACTIVO	VITAMINA K1	
FORMA FARMACEUTICA	SOLUCION INYECTABLE	
CONCENTRACIÓN / DOSIFICACIÓN	10 mg	
PRESENTACION COMERCIAL	CCIAL X 5 AMPOLLAS	
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2023M-005453-R3	
VIGENCIA DEL REGISTRO	21 de julio de 2028	
VIDA ÚTIL	36 MESES	
DESCRIPCION DE LA PRESENTACION	CAJA POR CINCO AMPOLLAS DE VIDRIO AMBAR TIPO I POR 0.2 mL. CON JERINGA DISPENSADORA.	
NOMBRE DEL FABRICANTE	CENEXI – FONTENAY SOUS BOIS	
CODIGO DE BARRAS	4 260095 682161	
CODIGO CUM	000027206-1	
CODIGO ATC	B02BA01	
DIMENSIONES	**ANCHO (mm)**	122
	ALTO (mm)	113
	LARGO (mm)	48
PESO (g)	48	
EMBALAJE EN CAJA CORRUGADA (Unidades)	30	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL	
MANIPULACIÓN Y TRANSPORTE	ALMACENAR Y TRANSPORTAR EN CAJA CORRUGADA, CONSERVAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C	

Código de documento	FT-CHE-006-03	**Fecha de creación**	11/08/2023 14:58

FICHA TECNICA	

LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	PRODUCTO	Konakion MM Ped.2 Mg/0,2 Ml Amp. Cj

Konakion® MM pediátrico

Fitomenadiona

2 mg/0,2 ml oral/i.m./i.v.

Solución

5 ampollas de 0,2 ml

Para uso oral o inyección i.m./i.v.
No consumir el producto si el empaque presenta alteraciones
Para uso pediátrico
Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
Posología: según prescripción médica
Forma farmacéutica: solución
Contraindicaciones y advertencias: ver inserto adjunto
No conservar a temperatura superior a 25 °C y proteger de la luz
No se utilice si la solución está turbia
Venta bajo fórmula médica

1 ampolla = 0,2 ml = 2 mg Fitomenadiona (Vitamina K_1).

4 260095 682161

Reg. San. No. INVIMA
2023M-005453-R3

Konakion® MM pediátrico
Fitomenadiona
2 mg/0,2 ml oral/i.m./i.v.
Solución
5 ampollas de 0,2 ml

FICHA TECNICA	

LICENCIADOR	CHEPLAPHARM	PRODUCTO	Konakion MM Ped.2 Mg/0,2 Ml Amp. Cj

Konakion® MM pediátrico

Fitomenadiona

2 mg/0,2 ml oral/i.m./i.v.

Solución



5 ampollas de 0,2 ml

CHEPLA PHARM

Fabricado para
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH,
Greifswald, Alemania
por CENEXI
Fontenay-sous-Bois, Francia
Importado y distribuido por
Laboratorios Biopas S.A.
Bogotá, Colombia

Actividad	***ELABORÓ***	***REVISÓ***	***AUTORIZÓ***
Firma y Fecha	M. Martinez		
	2024-04-23	2024-04-23	2024-04-23
Nombre y Cargo	María Fernanda Martínez *Analista de dirección técnica*	Gloria Ramírez Cubillos *Directora técnica y de calidad*	Luperly Sabogal Martínez *Gerente General*

INFORMACION GENERAL	
Nombre del medicamento:	FITOMENADIONA SOLUCION INYECTABLE 1 mg/1 mL
Nombre genérico:	Vitamina K
Concentración:	Cada 1 mL contiene Fitomenadiona (vitamina K) 1 mg
Composición cualitativa - cuantitativa	Cada 1 mL de solución inyectable contiene: **PRINCIPIO ACTIVO:** Fitomenadiona **EXCIPIENTES**: Polisorbato 80 Propilenglicol Fenol Agua para inyectables c.s.p
Registro sanitario:	INVIMA 2022M-0012646-R2
Fecha de vencimiento del Registro sanitario:	Indefinida
Vida útil:	(2) años a partir de la fecha de fabricación.
Almacenamiento:	Almacenar a menos de 30°C en su envase y empaque originales
Transporte refrigerado:	No

PRESENTACIONES COMERCIALES:		
Descripción	**Código CUM**	**Código de Barras**
Caja de cartón etiquetada o impresa por 100 ampollas de vidrio borosilicato ámbar Tipo I, rotulada, conteniendo 1 mL de solución inyectable, dentro o no de un blisterpack de papel PVC o termoformado.	20032468-6	7 800061 002387

INFORMACION FABRICANTE E IMPORTADOR		
Modalidad:	Importar y vender	
Titular:	Laboratorio Biosano S.A.	
Fabricante del producto:	Laboratorio Biosano S.A.	BIOSANO
Importador:	• DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S. • PHARMA TRADING COLOMBIA ZF SAS.	
Condición de venta:	Con formula facultativa. Medicamento Esencial: Si ☐ No ■ Medicamento Control especial: Si ☐ No ■	

CLASIFICACION ATC DEL PRODUCTO					
ATC	**SUSTANCIA QUÍMICA**	**SISTEMA ORGÁNICO**	**GRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO FARMACOLÓGICO**	**SUBGRUPO QUÍMICO**
B02BA01	FITOMENADIONA	SANGRE Y ORGANOS HEMATOPOYETICOS	ANTIHEMORRAGICOS	VITAMINA K Y OTROS HEMOSTATICOS	VITAMINA K

RESUMEN FARMACOLOGICO

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

IM – Intramuscular

INDICACIONES

Hemorragias asociadas a hipoprotrombinemia, causada por medicamentos que afecten la síntesis de la vitamina o enfermedades que disminuyen su absorción. Tratamiento de la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento. En recién nacidos puede presentar anemia hemolítica y hemoglobinuria y hiperbilirrubinemia. La posibilidad de reacciones alérgicas incluye anafilactoideas, dolor local y a veces eritema en el sitio de la inyección. Enfermedad hepática severa.

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

Precauciones y advertencias: embarazo, lactancia, interacciones con otras drogas, precauciones generales vía intravenosa: el uso crónico de este medicamento puede producir una temporaria resistencia a la depresión de protrombina causada por anticoagulantes. No administrar si se presenta separación de fases o turbidez del contenido.

Las reacciones graves, incluyendo muertes, también se han reportado después de la administración intramuscular. Generalmente, estas reacciones graves de hipersensibilidad o anafilaxia incluyen shock y paro cardíaco y / o respiratorio. Algunos pacientes han presentado estas reacciones severas al recibir fitonadiona por primera vez.
No es efectiva en el tratamiento de la hipoprotombinemia que acompaña a la enfermedad hepática con graves lesiones celulares (cirrosis) hemocromatosis, porfiria cutánea, tarda enfermedad de Wilson, hepatitis tóxica o infecciosa, ni en las hemorragias debidas a la heparina.
El producto debe protegerse de la luz, pues se degrada bajo su acción.
Los pacientes que reciben dosis elevadas (25–50 mg) pueden ser resistentes a los anticoagulantes orales hasta que la vitamina sea metabolizada y excretada.

La Fitomenadiona es preferible a la menadiona durante las últimas semanas del embarazo, en la enfermedad hemorrágica del recién nacido, en la sobredosis por anticoagulantes orales y cuando hay que administrar dosis elevadas o una terapia prolongada.
Embarazo, lactancia, interacciones con otras drogas.

PRESENTACIÓN MEDICAMENTO

- **CAJA DE 100 AMPOLLAS**



"Material de consulta exclusiva para profesionales de la salud."

VERSIÓN	DESCRIPCIÓN MODIFICACIÓN	FECHA
00	Primera versión dentro del SGC.	2017/11/30
01	Actualización por renovación registro sanitario, imagen corporativa y adición de Importador.	2023/03/28
02	Actualización de código de barras y fotografía.	2024-04-23

FICHA TÉCNICA

NOMBRE COMERCIAL	ANCOTOSIN®	**PRINCIPIO ACTIVO**	Flucitosina 500 mg
PRESENTACIÓN COMERCIAL	Caja x 60 cápsulas	**FORMA FARMACÉUTICA**	Cápsula dura
TIPO DE ENVASE	Blíster x 10 cápsulas	**MATERIAL DE ENVASE**	PVC transparente / Aluminio
TIPO DE EMPAQUE	Caja plegadiza	**MATERIAL DE EMPAQUE**	Cartón blanco esmaltado

REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2019M-0019349	**EXPEDIENTE**	20135088
TITULAR R.S	Global Service Pharmaceutical	**FABRICANTE**	Laboratorios Ecar

INDICACIÓN

En terapia combinada para infecciones serias ocasionadas por cándida y crytococcus neoformans: criptococosis, criptococosis pulmonar y meningitis criptocócica en pacientes con VIH, cándida del sistema nervioso central, cistitis sintomática causada por cándida, pielonefritis por candidiasis, endocarditis por candidiasis, endoftalmitis endógena por cándida.

DOSIS

Endoftalmitis endógena por Cándida: la dosis sugerida de flucitosina para endoftalmitis es de 25 miligramos / kilogramo (mg / kg) por vía oral cuatro veces al día en combinación con anfotericina B desoxicolato de 0,7 a 1 mg / kg por vía intravenosa diariamente durante al menos 4 a 6 semanas.

Endocarditis por Candidiasis: La terapia primaria: 25 mg / kg por vía oral 4 veces al día en combinación con una formulación lipídica de anfotericina B de 3 a 5 mg / kg IV al día o anfotericina B desoxicolato de 0,6 a 1 mg / kg IV al día, seguido de terapia en descenso con fluconazol 400 a 800 mg al día cuando se estable.

Pielonefritis por Candidiasis: La terapia alternativa: 25 mg / kg por vía oral 4 veces al día solos o en combinación con anfotericina B desoxicolato de 0,5 a 0,7 mg / kg IV al día durante 2 semanas.

Cistitis sintomática causada por Cándida: La terapia alternativa: 25 mg / kg por vía oral 4 veces al día durante 7 a 10 días.

Infecciones urinarias, Hongo Balls: La terapia primaria es de 25 mg / kg por vía oral 4 veces al día en combinación con anfotericina B desoxicolato de 0,5 a 0,7 mg / kg IV al día hasta la resolución de los síntomas y cultivos de orina ya no son positivos para especies de Cándida.

Candidiasis del SNC: La dosis sugerida de flucitosina para candidiasis del SNC es de 25 miligramos / kilogramo (mg / kg) por vía oral cuatro veces al día con una formulación lipídica de anfotericina B de 3 a 5 mg / kg por vía intravenosa diariamente durante varias semanas, seguido de terapia en descenso con fluconazol de 400 a 800mg (6 a 12mg/kg) todos los días.

Meningitis criptocócica – infección por VIH: La terapia de inducción es de 25 mg / kg por vía oral 4 veces al día en combinación con anfotericina B desoxicolato de 0,7 a 1 mg / kg IV al día o anfotericina B liposomal 3 a 4 mg / kg IV una vez al día; continuar durante al menos 2 semanas y seguir con la terapia de consolidación durante al menos 8 semanas. Luego continuar con la terapia de mantenimiento.

Criptococosis pulmonar – infección por VIH: la dosis usual es de 100 mg / kg / día por vía oral en 4 dosis divididas además de anfotericina B 0,7 a 1 mg / kg / día IV durante 2 semanas de terapia de inducción, seguido de terapia de consolidación con fluconazol 400 mg / día por vía oral durante 8 semanas, a continuación, la terapia de

mantenimiento con fluconazol 200 mg / día por vía oral durante al menos 12 meses. El uso en combinación con anfotericina B para candidiasis sistémica o criptococosis debido a la resistencia emergente.

CONTRAINDICACIONES

Antecedente de hipersensibilidad a flucitosina.

MONITORIZACIÓN

Durante el uso de flucitosina debe solicitarse periódicamente hemograma completo y pruebas de función hepática como mínimo una vez al mes con el fin de monitorear posibles signos de toxicidad.
Si se emplea en combinación con anfotericina se debe vigilar la aparición de discrasias sanguíneas y alteraciones hepáticas que puedan indicar disminución en el aclaramiento de la flucitosina con el fin de realizar ajustes en la dosificación, del mismo modo si se usa en combinación con medicamentos mielosupresores.
La dosis de flucitosina debe ser ajustada según la función renal del paciente, la cual debe vigilarse de manera periódica.
En embarazo debe emplearse con precaución luego del primer trimestre y solo si el beneficio supera los riesgos debido al potencial teratogénico del fármaco.
Vigilar función renal y transaminasas.

EFECTOS ADVERSOS

Hepatitis, diarrea, rash (Reversibles generalmente si se disminuye dosis o se suspende).
Depresión de médula ósea (a menudo limitante de la dosis en pacientes infectados por el virus del SIDA).

FARMACOVIGILANCIA

Para reportar un evento adverso por favor contactar al área de farmacovigilancia (+57 314 679 6668) o enviar un correo electrónico a contacto@gpharma.net

Vida Útil
2 años

Condiciones de Almacenamiento
Almacenar a temperaturas no mayores a 30°C

Condiciones especiales de manipulación
No aplica

Tipo de medicamento
Antimicótico

Clasificación del riesgo
No aplica

Condicion de venta
Bajo fórmula médica

Sistema de Clasificación ATC (Drugs)
J02AX01 - Antimicótico para uso sistémico

Observaciones

Titular Registro Sanitario:
Global Service Pharmaceutical S.A.S
Medellin, Colombia

Fabricante:
Laboratorios ECAR S.A
Medellin, Colombia

FICHA TÉCNICA MEDICAMENTOS

ASTONIN® H TABLETAS

CÓDIGOS	
CÓDIGO SAP	EAN 13
3004944701	7702418000223
CÓDIGO CUM	CÓDIGO ATC
27649-01	H02AA02
NOMBRES Y PRESENTACIONES	
NOMBRE COMERCIAL O MARCA	
ASTONIN® H TABLETAS	
NOMBRE GENÉRICO	
FLUDROCORTISONA	
CONCENTRACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
0,10000 mg	ORAL
FORMA FARMACEUTICA	
TABLETA	



PRESENTACIÓN COMERCIAL	EMPAQUE
CAJA PLEGADIZA CONTENIENDO TUBO DE POLIPROPILENO BLANCO X 50 TABLETAS.	240

REGISTRO SANITARIO		
TITULAR DEL REGISTRO	NÚMERO DE REGISTRO	VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO
MERCK S.A.	INVIMA 2019 M-012722-R2	2024-07-23

MODALIDAD DE REGISTRO	TIEMPO VIDA UTIL
IMPORTAR Y VENDER	TRES AÑOS
FABRICANTE	PAIS DE ORIGEN
MERCK KGAA & CO	AUSTRIA, SPITTAL-DRAU

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y OTROS

INDICACIONES

TERAPIA FARMACOLÓGICA:
- SÍNDROME DE HIPOTENSIÓN CONSTITUCIONAL (ESENCIAL) / HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA.
- HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN LA NEUROPATÍA AUTONÓMICA (HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA NEUROGÉNICA).

TERAPIA DE REEMPLAZO EN:
- ENFERMEDAD DE ADDISON
- SÍNDROME ADRENOGENITAL CON PÉRDIDA DE SAL

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS

LA FLUDROCORTISONA NO SE DEBE USAR EN PACIENTES CON:

TODAS LAS ENFERMEDADES QUE INCLUYAN O PREDISPONGAN A EDEMAS (POR EJEMPLO, INSUFICIENCIA CARDIACA, CIRROSIS HEPÁTICA, NEFROSIS). HIPERTENSIÓN. ESCLEROSIS CEREBRAL AVANZADA. CHOQUE HIPOVOLÉMICO, HIPOTENSIÓN DEBIDA A ENFERMEDADES ORGÁNICAS DEL CORAZÓN O HIPOCALEMIA. ÚLCERA PÉPTICA. INFECCIONES POR HONGOS. OSTEOPOROSIS GRAVE. PSICOSIS DIABETES MELLITUS. TUBERCULOSIS ACTIVA, A MENOS QUE SE ESTÉN USANDO DROGAS COMO QUIMIOTERAPIA.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON EL ASTONIN® H REQUIERE EL MONITOREO MÉDICO REGULAR, ESPECIALMENTE EL MONITOREO DE LA PRESIÓN SANGUÍNEA Y DE LOS NIVELES DE ELECTROLITOS. PUEDE REQUERIRSE UNA RESTRICCIÓN EN LA DIETA DE SAL Y UN SUPLEMENTO DE POTASIO.

LA ALTERACIÓN VISUAL PUEDE SER REPORTADA CON EL USO SISTÉMICO Y TÓPICO DE CORTICOSTEROIDES. SI UN PACIENTE SE PRESENTA CON SÍNTOMAS COMO VISIÓN BORROSA U OTRAS ALTERACIONES VISUALES, DEBE CONSIDERARSE AL PACIENTE PARA REMISIÓN A UN OFTALMÓLOGO PARA LA EVALUACIÓN DE POSIBLES CAUSAS QUE PUEDEN INCLUIR CATARATAS, GLAUCOMAS O ENFERMEDADES RARAS COMO LA CORIORRETINOPATÍA SEROSA CENTRAL (CRSC) QUE HAN SIDO REPORTADOS DESPUÉS DEL USO DE CORTICOIDES SISTÉMICOS Y TÓPICOS.

CONTENIDO DE PENICILINAS, OTROS ANTIBIOTICOS, HORMONAS O RADIOACTIVOS

N.A

OBSERVACIONES GENERALES

N.A

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: DIAZENIL 0.5mg/5mL

2. CONCENTRACIÒN DE PRINCIPIO ACTIVO: FLUMAZENIL 0.5mg/5mL

3. FORMA FARMACEUTICA: Solución Inyectable

4. VIA DE ADMINISTRACIÒN: Intravenosa.

5. PRESENTACIÒN COMERCIAL: Caja x 5 Ampollas

6. FAMILIA QUIMICA / CATEGORIA TERAPEUTICA: Imidazobenzodiazepine/ Antidoto

DATOS CLINICOS

7. INDICACIONES:

Para la reversión completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas en los casos en que se ha inducido y / o mantenido anestesia general con benzodiazepinas, y donde se ha producido sedación con benzodiazepinas para procedimientos diagnósticos y terapéuticos. También para el tratamiento de la sobredosis de benzodiazepinas como complemento de las medidas de soporte y sintomáticas adecuadas.

En anestesia - Terminación de los efectos hipnosedantes en la anestesia general inducida y/o mantenida con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados. - Corrección de la sedación por benzodiazepinas en procedimientos diagnósticos y terapéuticos cortos en régimen hospitalario o ambulatorio.

En cuidados intensivos - Para la corrección específica de los efectos centrales de las benzodiazepinas, con el fin de restablecer la respiración espontánea. - Para el diagnóstico y el tratamiento de intoxicaciones o sobredosis con sólo benzodiazepinas o principalmente con éstas.

Población pediátrica Flumazenil está indicado para revertir la sedación consciente inducida con benzodiazepinas en niños > 1 año de edad.

8. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN:

Adultos

Anestesia: La dosis inicial recomendada es de 0,2 mg administrados por vía intravenosa, durante 15 segundos. Si en 60 segundos no se obtiene el grado requerido de consciencia, puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y puede repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis máxima de 1,0 mg. La dosis habitual requerida es de 0,3 a 0,6 mg, pero puede desviarse, dependiendo de las características del paciente y de la benzodiazepina empleada. **Cuidados intensivos**: La dosis inicial recomendada es de 0,3 mg administrados por vía intravenosa. Si no se obtiene el grado requerido de consciencia en 60 segundos, puede inyectarse una dosis adicional de 0,1 mg y puede repetirse a intervalos de 60 segundos, hasta una dosis máxima de 2,0 mg o hasta que el paciente se despierte. Si la somnolencia vuelve a presentarse, se debe administrar una segunda inyección rápida de Flumazenil. Puede ser útil una perfusión intravenosa de 0,1 a 0,4 mg/h. La velocidad de perfusión deberá ajustarse individualmente para alcanzar el nivel deseado de consciencia. Si no se obtiene un efecto claro sobre el estado de consciencia y respiratorio después de la administración de dosis repetidas, deberá considerarse que la intoxicación no está causada por

benzodiacepinas. La perfusión deberá interrumpirse cada 6 horas para comprobar si se produce una nueva sedación. A fin de evitar los síntomas de abstinencia en los pacientes tratados durante un período prolongado con dosis altas de benzodiacepinas en la unidad de cuidados intensivos, la posología de Flumazenil deberá ajustarse individualmente y la inyección debe administrarse lentamente (ver sección 4.4 Y 5.2) **Ancianos:** A falta de datos sobre el empleo de Flumazenil en pacientes ancianos, deberá señalarse que, por lo general, esta población es más sensible a los efectos de los medicamentos y deberá tratarse con la debida precaución.

Población pediátrica: Lactantes, niños y adolescentes (de 1 a 17 años) Para la corrección de la sedación consciente inducida por las benzodiazepinas en los niños mayores de 1 año, la dosis inicial recomendada es de 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg), administrada por vía intravenosa durante 15 segundos. Si, después de un período de espera de 45 segundos, no se obtiene el nivel requerido de consciencia, puede administrarse una inyección de seguimiento de 0,01 mg/kg (hasta 0,2 mg) y, si es necesario, puede repetirse a intervalos de 60 segundos (hasta un máximo de cuatro veces), hasta una dosis máxima de 0,05

mg/kg ó 1 mg, dependiendo de cuál sea la dosis más baja. La dosis deberá ajustarse según la respuesta del paciente. No hay datos sobre la seguridad y la eficacia de la administración repetida de Flumazenil en los niños, en caso de resedación.

Recién nacidos y lactantes menores de un año: No hay datos suficientes sobre el empleo de Flumazenil en niños menores de 1 año. Por lo tanto, Flumazenil sólo deberá administrarse a los niños menores de 1 año si los beneficios potenciales para el paciente superan a los posibles riesgos.

Pacientes con disfunción renal o hepática: En los pacientes con disfunción hepática, la eliminación del Flumazenil puede estar retrasada (ver sección 4.4 y 5.2) y, por lo tanto, se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis. En los pacientes con disfunción renal no se requieren ajustes de la dosis.

ADMINISTRACION

Flumazenil se debe administrar por vía intravenosa por un anestesista o un médico experimentado.

Flumazenil se puede administrar como inyección o como perfusión Flumazenil se puede utilizar de forma concomitante con otras medidas de reanimación.

Este medicamento es para un solo uso. Se debe inspeccionar visualmente antes de su uso y sólo se debe utilizar si la solución es transparente y prácticamente libre de partículas.

9. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad al Flumazenil o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes que reciben benzodiazepinas para el control de una afección que puede poner en peligro su vida (por ejemplo, control de la presión intracraneal o estado epiléptico).

10. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Flumazenil corrige específicamente los efectos de las benzodiazepinas. Por lo tanto, si el paciente no se despierta, después de la administración de Flumazenil deberá considerarse otra etiología.

Si Flumazenil se emplea en anestesiología al final de una intervención quirúrgica, no deberá administrarse hasta que los efectos de los relajantes musculares periféricos se hayan corregido totalmente.

Como el efecto de Flumazenil suele ser más corto que el de las benzodiazepinas y es posible que

se repita la sedación, se deberá vigilar atentamente al paciente, preferiblemente en la unidad de cuidados intensivos, hasta que se suponga que el efecto de Flumazenil haya desaparecido.
En los pacientes con mayor riesgo, se debe valorar las ventajas de la sedación mediante las benzodiazepinas frente a las desventajas de un despertar rápido. En los pacientes (por ejemplo, con problemas cardiacos) puede ser preferible el mantenimiento de cierto grado de sedación a estar completamente despierto.
Deberá evitarse la inyección rápida de Flumazenil. En pacientes con dosis altas y/o exposición a largo plazo a benzodiazepinas cuya finalización ha tenido lugar en cualquier momento durante la semana anterior a la administración de Flumazenil,
la inyección rápida de dosis iguales o superiores a 1 mg han dado lugar a síntomas de abstinencia, que incluyen palpitaciones, agitación ansiedad, debilidad emocional, así como confusión leve y alteraciones sensoriales.
En los pacientes que padecen ansiedad preoperatoria o en los que tiene antecedentes de ansiedad crónica o episódica, la posología de Flumazenil deberá ajustarse con cuidado. Debe tenerse en cuenta el dolor posoperatorio después de una cirugía mayor. Puede ser preferible mantener al paciente ligeramente sedado.
En los pacientes tratados durante períodos prolongados con dosis altas de benzodiazepinas, debe valorarse las ventajas del empleo de Flumazenil frente al riesgo de los síntomas de abstinencia. Si se producen síntomas de abstinencia a pesar de una cuidada posología, deberá administrarse una dosis ajustada individualmente de 5 mg de diazepam o 5 mg de midazolam, mediante inyección intravenosa lenta. No se recomienda el empleo del antagonista en los pacientes con epilepsia, que han recibido tratamiento con benzodiazepinas durante un periodo prolongado. Aunque el
Flumazenil tiene algunos efectos antiepilépticos intrínsecos, el efecto antagonista abrupto puede causar convulsiones en los pacientes con epilepsia. En los pacientes con lesión cerebral grave (y/o presión intracraneal inestable) que reciben Flumazenil para corregir los efectos de las benzodiazepinas puede
producirse un aumento de la presión intracraneal. La eliminación se puede retrasar en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe prestar especial atención cuando se utiliza el Flumazenil en casos de
sobredosis mixtas de fármacos. Especialmente en el caso de una intoxicación con benzodiazepinas y antidepresivos cíclicos se exacerban ciertos efectos tóxicos en la administración de Flumazenil, tales como convulsiones y arritmias cardiacas, que son ocasionadas por estos antidepresivos pero que emergen con menos facilidad durante la administración concomitante de benzodiazepinas. Los pacientes que han recibido Flumazenil para la reversión de los efectos de las benzodiazepinas se deben monitorizar para controlar la resedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de la benzodiazepina durante un periodo adecuado basado en la dosis y duración del efecto de la benzodiazepina empleada.
Dado que los pacientes con insuficiencia hepática subyacente pueden Experimentar efectos retardados, como se describe arriba, puede ser necesario un periodo prolongado de observación.
No se recomienda el Flumazenil para el tratamiento de la dependencia a las benzodiazepinas o para el tratamiento de los síndromes de abstinencia a las benzodiazepinas de larga duración. - Se han descrito crisis de angustia después del empleo de Flumazenil en los pacientes con antecedentes de este tipo de trastornos. Debido al aumento de la frecuencia de tolerancia y

dependencia de las benzodiazepinas en los pacientes con alcoholismo y otras dependencias a fármacos, el Flumazenil deberá emplearse con precaución en esta población. Este medicamento contiene menos 1 mmol de sodio (23 mg) por ml, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Población pediátrica

Debido a la posibilidad de resedación y depresión respiratoria, los niños sedados previamente con midazolam deberán ser vigilados por lo menos 2 horas después de la administración de Flumazenil. En caso de otras benzodiazepinas sedantes, la duración de la vigilancia debe ajustarse según su duración esperada. Hasta que no se disponga de datos suficientes, no deberá emplearse Flumazenil en niños menores de 1 año, a menos que se hayan valorado los riesgos para el paciente.

(especialmente en caso de sobredosis accidental) frente a las ventajas del tratamiento. No se recomienda el uso en niños para otras indicaciones aparte de la corrección de la sedación consciente, ya que no se dispone de estudios controlados. Lo mismo se aplica para los niños menores de 1 año.

11. REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones alérgicas; inestabilidad emocional, insomnio, somnolencia; vértigo, cefalea agitación, temblores, boca seca, hiperventilación, trastorno del habla, parestesia; diplopía, estrabismo, aumento del lagrimeo; hipotensión, hipotensión ortostática; náuseas y vómitos durante su uso posoperatorio (particularmente si se han usado opiáceos), hipo; sudoración; fatiga, dolor en la zona de inyección.

12. INTERACCIONES:

El Flumazenil corrige los efectos centrales de las benzodiazepinas mediante una interacción competitiva a nivel de los receptores: los efectos de los agonistas no benzodiazepínicos que actúan por medio de los receptores benzodiazepínicos, como la zopiclona, la triazolopiridazina y otros, también son antagonizados por el Flumazenil. Sin embargo, el Flumazenil no bloquea el efecto de los medicamentos que no actúan por medio de esta vía. No se ha observado la interacción con otros depresores del sistema nervioso central. Se requiere una precaución especial cuando se emplea el Flumazenil en casos de sobredosis accidental, puesto que los efectos tóxicos de otros medicamentos psicotrópicos (especialmente los antidepresivos triciclicos) tomados concomitantemente pueden aumentar al remitir el efecto benzodiazepínico. No se ha observado ningún cambio en las características farmacocinéticas del Flumazenil asociado a las benzodiazepinas midazolam, flunitrazepám y lormetazepám. El Flumazenil no afecta a las características farmacocinéticas de estas benzodiazepinas. No hay interacciones farmacocinéticas entre el etanol y el Flumazenil.

DATOS FARMACEUTICOS

13. METODO DE PREPRACION Y ESTABILIDAD DEL PRODUCTO:

La manufactura del producto se realiza siguiendo técnicas de manipulación aséptica (BPM). El

producto es estable físico-química y microbiológicamente durante su periodo de vida útil. ***El Diazenil es preparado mediante dilución en una solución compatible, dextrosa 5%, dextrosa 5% + solución salina (50:50) y Lactato de Ringer Descartar la dilución en 24h.***

14. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

El producto debe manipularse como material frágil, debe ser embalado en cajas de cartón resistente. No debe colocarse sobrepeso a las cajas. Transportar Y Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C.

15. RESPUESTA ANTE DERRAME, TRATAMIENTO Y DISPOSICION FINAL DEL MEDICAMENTO VENCIDO O DETERIORADO:

Recoger el material utilizando paños o toallas adsorbentes. Sitúe el material recolectado en un recipiente apropiadamente, identificándolo y como todos los medicamentos darle tratamiento de desecho peligroso entregándolo a un tercero autorizado por la Secretaria Distrital Ambiental o CAR para su destrucción y disposición. Lavar el área con detergente y abundante agua. Evitar la contaminación de cualquier fuente de agua o el suelo con el producto o envases vacíos.

19. FABRICANTE: ADS PHARMA SAS

20. TITULAR: ADS PHARMA SAS

21. VIDA UTIL: DOS (2) AÑOS A PARTIR DE SU FECHA DE FABRICACIÓN

22. FECHA DE VIGENCIA REGISTRO SANITARIO: 11-12-2024

23. No REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-0013278-R1

24. CODIGO CUM: 20044623-1

25. CODIGO DE BARRAS: 7707289590378

ELABORADO POR:	REVISADO POR:	APROBADO POR:
Nombre: Maria Cogollo **Cargo:** Asistente de Dirección Técnica M. Cogollo Firma: Fecha: 10-05-2021	**Nombre**: Edwin Ponguta **Cargo:** Director Aseguramiento de Calidad E. Ponguta Firma: Fecha: 10-05-2021	Nombre: Omar González Cargo: Director Técnico O. González Firma: Fecha: 10-05-2021