

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20191740

RADICACIÓN: 20201203704

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20201203704 del 03/11/2020, la señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad NOVARTIS DE COLOMBIA S.A. con domicilio en BOGOTÁ D.C, solicita concesión del Registro Sanitario para el producto APIXABAN 2,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS, en la modalidad de importar y vender, a favor de SANDOZ GMBH con domicilio en Austria.

Que mediante Auto No. 2021014679 del 21/10/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

1. Certificado de Producto Farmacéutico (CPP)
2. Presentación comercial
3. Materias primas
4. Estabilidad
5. Impurezas elementales
6. Artes del material de empaque
7. Inserto
8. Bioequivalencia
9. IUM
10. Contrato
11. Autorización del titular al Importador
12. Autorización del titular al Importador

Que mediante escrito con radicado No. 20211297771 del 29/12/2021, la señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad NOVARTIS DE COLOMBIA S.A, dio respuesta al auto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnico/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20201203704 del 03/11/2020 y radicado No. 20211297771 del 29/12/2021 de la respuesta del auto, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Una vez revisada la respuesta del Auto No.2021014679, respecto a lo solicitado en el numeral 8: “**BIOEQUIVALENCIA:** Según lo indicado en la solicitud, el estudio de Bioexención para el producto fue radicado con la solicitud del registro sanitario del producto Apixaban 5 mg tabletas recubiertas, por lo tanto, la aprobación del registro Sanitario del producto Apixaban 2,5 mg Tabletas recubiertas dependerá de la aprobación de este estudio por parte de Comisión Revisora, para lo cual deberá informar mediante anexo al expediente.”, se evidencia que al respecto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Décima parte, emitió el siguiente concepto:

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que:

1. El interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio in vivo mediante el Acta 12 del 2021 SEM numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto Apixaban 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sandoz Private Limited M.I.D.C, Plot No. 8-A/2 & 8-B TTC industrial área, Kalwe Block, Village Digha Naka Navi Mumbai, Maharashtra 400708, India frente al producto de referencia Eliquis® 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Bristol-Myers Squibb, Australia.

2. Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio in vitro mediante el Acta 12 del 2021 SEM numeral 3.1.7.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora **recomienda negar los perfiles de disolución por**

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

proporcionalidad de dosis para el producto Apixaban 2,5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sandoz Private Limited M.I.D.C, Plot No. 8-A/2 & 8-B TTC industrial área, Kalwe Block, Village Digha Naka Navi Mumbai, Maharashtra 400708, India frente al biolote Apixaban 5 mg tabletas recubiertas fabricado por Sandoz Private Limited M.I.D.C, Plot No. 8-A/2 & 8-B TTC industrial área, Kalwe Block, Village Digha Naka Navi Mumbai, Maharashtra 400708, India. Lo anterior por cuanto:

• **No allegaron validación analítica de los perfiles de disolución presentados para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad, conforme a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, anexo técnico 1, numeral 10 relacionado a estudios in vitro, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. Se permite informar que la validación de la metodología analítica es indispensable por cuanto esto garantiza la confiabilidad de los resultados allegados para los perfiles de disolución.**

Que, con base en lo anterior, y teniendo en cuenta que el estudio de Bioequivalencia es requisito indispensable para la obtención del Registro Sanitario según el Art.22 del Decreto 677/95 y la Resolución 1124 de 2016, el producto no estaría cumpliendo por lo que no es procedente otorgar el registro sanitario.

Que en el numeral 7 del Auto, se le indicó al interesado que el INSERTO, sería enviado a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para su evaluación, una vez evaluado por el Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora se solicitó al usuario el 15/12/2023, lo siguiente:

ASUNTO: Respuesta solicitud concepto sobre inserto para el producto APIXABAN 2,5 mg tabletas recubiertas, allegado mediante Radicado No. 20212297771 del 29/12/2021, Expediente 20191740

Cordial saludo.

Revisada la documentación allegada, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora evidencia los siguientes puntos sobre la evaluación del resumen farmacológico allegado mediante radicado No. 20211297771 del 29/12/2021:

Evaluación de información contenida en Inserto, IPP u Otro Similar			
Documento: Resumen Información Farmacológica, allegada mediante radicado No. radicado No. 20211297771 del 29/12/2021			
Información Farmacológica	¿Coincide con lo aprobado en el registro?		
	SI	NO	No Aplica
Indicaciones		x	
Contraindicaciones		x	
Precauciones y advertencias		x	
Interacciones		x	
Embarazo y Lactancia		x	
Reacciones Adversas		x	
Posología y Grupo etario		x	
Vía de administración	x		
Actas de la SEMPB	Acta No 4 de 2023 numeral 3.4.1.4 SEMNNIMB Acta No 19 de 2021 numeral 3.4.1.6. Primera parte SEMNNIMB Comunicado 3000-1827-20 proveniente del Grupo de Farmacovigilancia Acta No. 01 de 2018 numeral 3.1.2.2 Segunda Parte SEMNNIMB Acta No 06 de 2015 numeral 3.12.16 SEMPB Acta No. 24 de 2014 numeral 3.1.9.4 SEMPB Acta No. 11 de 2014 numeral 3.1.9.2 SEMPB Acta No. 61 de 2011 numeral 3.1.1.3 SEMPB		

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Por lo tanto se informa al interesado que:

1. **Una vez ajustada la información del Inserto, este no se podrá implementar, hasta tanto no exista concepto aprobatorio de los estudios de Biodisponibilidad – Bioequivalencia por parte de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora.**
2. **El ítem vía de administración se ajusta a lo aprobado en el Registro Sanitario, a la información farmacológica consignada en las Actas de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y a la información de seguridad disponible para el principio activo y/o producto de referencia ELIQUIS®**
3. **Debe ajustar el ítem INDICACIONES de acuerdo con información aprobada en:**

Acta No. 4 de 2023 numeral 3.4.1.4 SEMNNIMB y Acta No. 19 del 2021 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.6

"Indicaciones:

*Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.
Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar."*

4. **Toda la información referente a "nuevas advertencias y precauciones" ubicada en el ítem de CONTRAINDICACIONES, se debe trasladar para la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, por ser información de esta naturaleza; y la información descrita en la sección de CONTRAINDICACIONES se debe ajustar de acuerdo con la evidencia reportada en:**

ANSM – FRANCE (ELIQUIS® 2,5 mg)

"Insuficiencia hepática asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente significativo de hemorragia"

"Lesión o afección, si se considera un factor de riesgo significativo de hemorragia mayor. Esto puede incluir: úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de una neoplasia maligna con alto riesgo de sangrado, lesión cerebral o de la columna vertebral reciente, cirugía cerebral, de la columna vertebral u oftalmológica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurisma o anomalías vasculares, intraespinales o intracerebrales importantes"

"Tratamiento concomitante con otros anticoagulantes, p. ej., heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina, dalteparina), derivados de heparina (p. ej., fondaparinux), anticoagulantes orales (p. ej., Warfarina, rivaroxabán, Dabigatran), excepto en casos específicos de relevo de tratamiento anticoagulante"

"Cuando la HNF se administra a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter venoso o arterial central, o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular"

5. **Debe ajustar el ítem PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS, de acuerdo con información aprobada en:**

Registro Sanitario para el producto de referencia ELIQUIS® 2.5 MG (Expediente: 20040898)

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

"USO PEDIÁTRICO

NO SE HA ESTABLECIDO AUN LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE ELIQUIS® EN NIÑOS MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD. NO SE TIENEN DATOS DISPONIBLES."

"EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS

ELIQUIS® NO TIENE INFLUENCIA O ÉSTA ES INSIGNIFICANTE SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y OPERAR MÁQUINAS."

Acta No. 61 de 2011 numeral 3.1.1.3 SEMPB

"Enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Uso en anestesia o punción intradural o epidural."

- **Modificaciones aprobadas previamente para los productos ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS, radicado No. 20181008620 y ELIQUIS® 5mg, radicado No. 20181008622**

Riesgo de hemorragia

"La administración de ELIQUIS® debe interrumpirse si se presenta hemorragia severa. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento e investigar la fuente de la hemorragia. Deberá tomarse en consideración el inicio de tratamiento apropiado, por ejemplo hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma fresco congelado. Si la hemorragia es potencialmente mortal y no puede controlarse por los medios antes indicados, puede considerarse la administración de concentrados del complejo de protrombina (PCC) o del factor recombinante VIIa. Se demostró la reversión de los efectos farmacodinámicos de ELIQUIS® mediante los cambios en el ensayo de generación de trombina, luego de la administración de PCC de 4 factores en sujetos sanos. Sin embargo, no existe experiencia clínica con la utilización de los productos de PCC de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que recibieron ELIQUIS®."

"Actualmente no existe ninguna experiencia con la utilización del factor recombinante VIIa en personas que están recibiendo apixaban"

Interrupción temporal de ELIQUIS®

"La interrupción de los anticoagulantes, incluido ELIQUIS®, durante hemorragia activa, cirugía programada o procedimientos invasivos pone a los pacientes en mayor riesgo de trombosis. Evite interrupciones durante el tratamiento y si por alguna razón debe interrumpirse temporalmente la anticoagulación con ELIQUIS®, reinicie el tratamiento tan pronto como sea posible."

Anestesia o punción intradural/epidural

"Prevención de ETV: Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

Cuando se utiliza anestesia central (anestesia intradural/epidural) o punción intradural/epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o intradural que puede conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar por la utilización postoperatoria de catéteres epidurales permanentes o la utilización concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia."

"Los catéteres epidurales o endotraqueales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la primera dosis de ELIQUIS®. El riesgo puede también aumentar con la punción traumática o repetida intradural o epidural. Los pacientes deben monitorearse frecuentemente para determinar la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

adormecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Si se observa compromiso neurológico, se requiere diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención central, el médico debe considerar el posible beneficio con relación al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que se van a anticoagular para tromboprofilaxis."

Cirugía de fractura de cadera

"Prevención de ETV: Cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla Apixaban no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, el tratamiento con ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes."

Embarazo, lactancia y fertilidad

"Embarazo Existen datos limitados sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos e indirectos con relación a toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar apixaban durante el embarazo."

"Lactancia Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. Los datos disponibles en los animales han demostrado eliminación de apixaban en la leche. No se puede excluir un riesgo para los neonatos y lactantes. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de realizar el tratamiento con apixaban"

"Fertilidad Los estudios en animales administrados directamente con apixaban no mostraron efectos sobre la fertilidad."

"No está recomendado iniciar ELIQUIS® como una alternativa a la heparina no fraccionada para el tratamiento inicial de pacientes con EP que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar."

- Modificación aprobada para el producto ELIQUIS® 2.5 mg, radicado No. 20191238185

Riesgo de hemorragia

2Como ocurre con otros anticoagulantes, los pacientes que estén tomando ELIQUIS deben estar bajo observación cuidadosa con relación a signos de hemorragia. Se recomienda utilizar con precaución ELIQUIS® en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como por ejemplo: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; endocarditis bacteriana; trombocitopenia; enfermedades de las plaquetas; antecedentes de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; hipertensión severa no controlada y cirugía reciente del cerebro, columna vertebral u oftalmológica. ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. La administración de ELIQUIS® debe interrumpirse si se presenta hemorragia severa. "

Y con la información de seguridad disponible en la evidencia para el producto de referencia ELIQUIS®:

HEALTH CANADA (EQUILIS® APIXABAN 2.5 mg Tabletas)

"LA INTERRUPCIÓN PREMATURA DE CUALQUIER ANTICOAGULANTE ORAL, INCLUIDO ELIQUIS, AUMENTA EL RIESGO DE EVENTOS TROMBÓTICOS."

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Para reducir este riesgo, considere la cobertura con otro anticoagulante si se interrumpe ELIQUIS por un motivo que no sea una hemorragia patológica o la finalización de un ciclo de tratamiento."

"En general, se debe evitar el uso de trombolíticos durante el infarto agudo de miocardio (IAM) o el accidente cerebrovascular agudo en pacientes tratados con Apixaban, debido al aumento esperado del riesgo de hemorragia grave."

6. De conformidad con los LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP estipulados en la GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS del INVIMA, adicionar en el resumen farmacológico presentado en el Dossier, el ítem de INTERACCIONES, e incluir la siguiente información, de acuerdo con lo reportado en la evidencia para el producto de referencia ELIQUIS®

- Modificación aprobada para el producto ELIQUIS® 2.5 mg, radicado No. 20191238185

"INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES"

"Efecto de otros medicamentos sobre apixaban.

Inhibidores de CYP3A4 y Gp-P.

La coadministración de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor fuerte de CYP3A4 y Gp-P, produjo aumento del doble del ABC promedio de apixaban y un aumento de 1,6 veces de la C_{max} promedio de apixaban. No se requiere ningún ajuste de apixaban cuando se administra concomitantemente con ketoconazol, sin embargo, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos del tipo azol como por ejemplo ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y Gp-P.

Se espera que los ingredientes activos que no se consideran inhibidores fuertes de CYP3A4 y glicoproteína P (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, quinidina) aumenten la concentración plasmática de apixaban a un menor grado. No se requiere ajuste de dosis para apixaban cuando es administrado con agentes que no son inhibidores fuertes tanto del CYP3A4 como del P-gp. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado de CYP3A4 y débil de Gp-P, produjo un aumento de 1,4 veces en la ABC promedio y de 1,3 veces en la C_{max} de apixaban. Naproxeno (dosis única de 500 mg), un inhibidor de Gp-P pero no inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 1,5 veces y 1,6 veces en la ABC y C_{max} promedio de apixaban, respectivamente. Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de P-gp e inhibidor fuerte del CYP3A4, lleva a un incremento de 1.6 veces y 1.3 veces en la ABC y C_{max} respectivamente.

Inductores de CYP3A4 y Gp-P.

La coadministración de apixaban con rifampina, un inductor fuerte de CYP3A4 y Gp-P, produjo una disminución aproximada de 54% y 42% en la ABC y C_{max} promedio de apixaban, respectivamente. La utilización concomitante de apixaban con otros inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la Hierba de San Juan) puede también reducir las concentraciones plasmáticas de apixaban. No se requiere ningún ajuste de la dosis de apixaban durante el tratamiento concomitante con dichos agentes, para la prevención de ETV luego de una cirugía de artroscopia de cadera o rodilla o para la prevención de un accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, sin embargo, los inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P deben coadministrarse con precaución.

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Para el tratamiento de TVP y EP, no se recomienda el tratamiento concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P. Para la prevención de TVP y EP recurrentes, se deben coadministrar con precaución los inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P.

*Anticoagulantes, inhibidores de agregación de plaquetas y AINES.
Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.*

Las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas no fueron evidentes en pacientes sanos cuando apixaban se coadministró con ácido acetilsalicílico 325 mg una vez al día.

Apixaban coadministrado con Clopidogrel (75 mg una vez al día), con la combinación de Clopidogrel 75 mg y ácido acetilsalicílico 162 mg una vez al día, o con Prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en estudios de fase 1 no mostró ningún aumento relevante en el tiempo de hemorragia, o inhibición adicional de la agregación de plaquetas comparado con la administración de agentes antiplaquetarios sin Apixaban. El aumento de las pruebas de coagulación (PT, RNI y aPTT) fueron consistentes con los efectos de Apixaban solamente.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de Gp-P, produjo en pacientes sanos un aumento 1,5 veces y 1,6 veces en la ABC y Cmax promedio de apixaban, respectivamente. Aumentos correspondientes en las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban. Ningún cambio fue observado en el efecto de naproxeno sobre la agregación de plaquetas inducidas por el ácido araquidónico y ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia fue observado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno.

Los pacientes de FANV con SCA y/o sometidos a PCI pueden ser tratados con ELIQUIS® en combinación con agentes antiplaquetarios.

A pesar de estos hallazgos, ELIQUIS® debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con AINES (incluido ácido acetilsalicílico) debido a que estos medicamentos típicamente aumentan el riesgo de hemorragia.

No se recomienda la utilización concomitante con ELIQUIS® de agentes asociados con hemorragia seria, como por ejemplo: heparina no fraccionada y derivados de la heparina (incluidas heparinas de bajo peso molecular (HBPM)) oligosacáridos inhibidores del factor Xa (por ejemplo fondaparinux), inhibidores directos de trombina II (por ejemplo desirudin), agentes trombolíticos, antagonistas de receptores GPIIb/IIIa, dipiridamol, dextran, sulfpirazona, antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes orales. Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada se puede administrar a dosis necesarias para mantener un catéter para vena central o arterial permeable."

*"Otros tratamientos concomitantes.
Ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante se observó cuando apixaban se coadministraba con atenolol o famotidina. La coadministración de apixaban 10 mg con atenolol 100 mg no presentó efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración simultánea de los dos medicamentos, la ABC y Cmax promedio de apixaban fueron 15% y 18% menores que cuando se administraban solos. La administración de apixaban 10 mg con famotidina 40 mg no tuvo ningún efecto sobre la ABC o Cmax de apixaban."*

*"Parámetros de laboratorio.
Las pruebas de coagulación (por ejemplo, PT, RNI y aPTT) se afectan de la manera esperada por el mecanismo de acción de apixaban. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación a las dosis terapéuticas previstas son pequeños y están sujetos a gran variabilidad."*

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

"Población pediátrica.

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos."

"Efectos de apixaban sobre otros medicamentos.

Los estudios in vitro de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (CI50>45 µM) y un efecto inhibitorio débil sobre la actividad de CYP2C19 (CI50>20 µM) a concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 hasta una concentración de 20 µM. Por lo tanto, no se espera que apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de Gp-P."

Y con la información de seguridad disponible en la evidencia para el producto de referencia ELIQUIS®:

ANSM – FRANCE (ELIQUIS 2,5 mg, comprimé pelliculé)

"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, ISRS/IRSN y AINE

"Dado el riesgo de aumento de la hemorragia, el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante está contraindicado excepto en circunstancias especiales de cambio en la terapia anticoagulante, cuando la HNF se administra a las dosis necesarias para mantener abierto un catéter venoso central o arterial, o cuando la HNF se administra durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular."

"A pesar de estas observaciones, es posible que los individuos experimenten una respuesta farmacodinámica más pronunciada a la administración concomitante de agentes antiplaquetarios y Apixaban. El Apixaban debe usarse con precaución cuando se administra juntamente con ISRS/IRSN, AINE, AAS y/o inhibidores de P2Y12, ya que estos fármacos suelen aumentar el riesgo de hemorragia."

Efectos del Apixaban sobre otros medicamentos

Los estudios in vitro realizados con Apixaban no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (IC50 > 45 µM) y un débil efecto inhibitor sobre la actividad de CYP2C19 (IC50 > 20 µM) a concentraciones de Apixaban significativamente superiores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. El Apixaban no indujo la inducción de CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a concentraciones de hasta 20 µM. Por lo tanto, no se espera que el Apixaban perjudique el aclaramiento metabólico de los fármacos coadministrados y metabolizados por estas enzimas. El Apixaban no es un inhibidor significativo de la P-gp.

En estudios en voluntarios sanos, como se describe a continuación, el Apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

Digoxina

La administración concomitante de Apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de P-gp, no afectó al AUC de digoxina ni a la Cmax. Por lo tanto, el Apixaban no inhibe el transporte de sustrato de P-gp.

Naproxeno

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

La administración concomitante de dosis únicas de Apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE de uso común, no tuvo ningún efecto sobre el AUC de naproxeno o la Cmax.

Atenolol

La administración conjunta de una dosis única de Apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la farmacocinética del atenolol.

Carbón activado

La administración de carbón activado reduce la exposición al Apixaban"

FDA Estados Unidos (ELIQUIS® 2,5 mg tablets)

"Clarithromicina

Aunque la claritromicina es una combinación de P-gp y un potente inhibidor del CYP3A4, los datos farmacocinéticos sugieren que no es necesario ajustar la dosis con la administración concomitante con ELIQUIS"

7. **Trasladar la información "embarazo, lactancia y fertilidad" del ítem CONTRAINDICACIONES para la sección de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, por ser información de esta naturaleza e incluir la siguiente información de acuerdo con lo reportado en la evidencia para el producto de referencia EQUILIS®**

MHRA Reino Unido (EQUILIS 2.5 mg)

"Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Apixaban durante el embarazo"

"Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia materna o de interrumpir o abstenerse de la terapia con Apixaban, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer."

8. **De conformidad con los LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP estipulados en la GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS del INVIMA, adicionar en el resumen farmacológico, presentado en el Dossier, el ítem de REACCIONES ADVERSAS e incluir la siguiente información de acuerdo con lo reportado en la evidencia para el producto de referencia EQUILIS®**

- ANSM – FRANCE Y MHRA Reino Unido

"Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Apixaban se ha investigado en 7 ensayos clínicos fase III incluyendo más de 21.000 pacientes; más de 5.000 pacientes en estudios de prevención del TEV, más de 11.000 pacientes en estudios de FANV y más de 4.000 pacientes en estudios de tratamiento de TEV, con una exposición total media de 20 días, 1,7 años y 221 días respectivamente.

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, contusiones, epistaxis y hematomas (ver Tabla 2 con el perfil de reacciones adversas y frecuencias por indicación).

En estudios de prevención del TEV, en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de Apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrados con Apixaban fue de un 10% en los estudios de Apixaban frente a enoxaparina.

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

En los estudios de FANV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con Apixaban fue del 24,3% en el estudio de Apixaban frente a Warfarina y de un 9,6% en el estudio de Apixaban frente a ácido acetilsalicílico. En el estudio de Apixaban frente a Warfarina, la incidencia de sangrado gastrointestinal mayor ISTH (incluyendo sangrado GI superior, sangrado GI inferior, y sangrado rectal) con Apixaban fue de 0,76%/año. La incidencia de sangrado intraocular mayor ISTH con Apixaban fue 0,18%/año.

En los estudios de tratamiento de TEV, la incidencia global de reacciones adversas relacionadas con sangrado con Apixaban fue de 15,6% en el estudio de Apixaban frente a Warfarina y del 13,3% en el estudio de Apixaban frente a placebo.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y según la frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) para la prevención del TEV, la FANV y el tratamiento de TEV, respectivamente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Hipersensibilidad, edema alérgico y Anafilaxis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes*
Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Hemorragia cerebral [†]	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos oculares</i>			
Hemorragia ocular (incluida hemorragia conjuntival)	Raras	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hemorragias, hematomas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hipotensión (incluida hipotensión durante la intervención)	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia intra-abdominal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemoptisis	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia del tracto respiratorio	Frecuencia no conocida	Raras	Raras
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Nauseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Sistema de clasificación de órganos	Prevención de TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de cadera o rodilla (VTEp)	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con FANV, con uno o más factores de riesgo (FANV)	Tratamiento de la TVP y de la EP y prevención de recurrencias de la TVP y EP (VTEt)
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia hemorroidal	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia de boca	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Hematoquecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia rectal, sangrado gingival	Raras	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Frecuencia no conocida	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Prueba de función hepática anormal, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Gamma glutamil transferasa elevada	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Alanina aminotransferasa elevada	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Frecuentes
Alopecia	Raras	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Eritema multiforme	Frecuencia no conocida	Muy raras	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Hemorragia muscular	Raras	Raras	Poco frecuentes
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Hematuria	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			
Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Sangrado en el sitio quirúrgico	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Exploraciones complementarias</i>			
Sangre oculta en heces positiva	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>			
Hematoma	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Hemorragia post-procedimiento (incluido hematoma post-operatorio, hemorragia de la herida, hematoma en el lugar de punción de un vaso sanguíneo y hemorragia en el lugar de entrada de un catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el lugar de incisión), hemorragia quirúrgica	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Hemorragia traumática	Frecuencia no conocida	Poco frecuentes	Poco frecuentes

No hubo notificaciones de prurito generalizado en el ensayo CV185057 (prevención a largo plazo del TEV)

de 13

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

[†] El término "Hemorragia cerebral" engloba todas las hemorragias intracraneales o intraespinales (por ejemplo, ictus hemorrágico o hemorragia del putamen, hemorragia cerebelar, o hemorragias intraventriculares o subdurales).

El uso de Apixaban puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, lo que puede producir anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia"

9. Ajustar Ítem "Dosis y frecuencia de la administración" específicamente a lo aprobado en:

Acta No. 24 de 2014 numeral 3.1.9.4 SEMPB

"Para la prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2.5 mg tomados vía oral dos veces al día, la dosis inicial debe tomarse 12 a 24 horas después de la cirugía.

Para el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, dosis inicial de 10 mg tomados por vía oral dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg tomados por vía oral dos veces al día.

En pacientes que requieren tratamiento para la prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar recurrente, 2,5 mg tomados por vía oral dos veces al día después de al menos 6 meses de tratamiento para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica (FANV): La dosis recomendada de Eliquis® es 5 mg tomados dos veces al día vía oral. En pacientes con al menos 2 de las siguientes características, edad mayor o igual 80 años, peso corporal menor o igual 60 kg o creatinina sérica mayor o igual 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es 2,5 mg dos veces al día."

Acta No. 06 de 2015 numeral 3.12.16 SEMPB

"Eliquis® puede tomarse con o sin alimento.

Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar Eliquis® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera, la duración recomendada del tratamiento es 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla, la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días."

Sin embargo, el interesado no dio respuesta a lo solicitado por el Grupo de apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora y teniendo en cuenta que el Inserto hace parte integral del Registro no es procedente otorgar el Registro sanitario al producto Apixaban 2,5 mg Tabletas recubiertas.

Con base en las consideraciones anteriormente mencionadas y ante el incumplimiento de los requerimientos solicitados, este Despacho no encuentra procedente autorizar la solicitud de concesión del Registro Sanitario, por no cumplir los requisitos establecidos en la normatividad sanitaria Decreto 677 de 1995 en su Artículo 22 y en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: NEGAR la solicitud de concesión de Registro Sanitario con radicado 20201203704 del 03/11/2020, para el producto APIXABAN 2,5 mg TABLETAS RECUBIERTAS en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, a favor de SANDOZ GMBH con domicilio en Austria por lo expuesto en la parte considerativa de la presente Resolución.

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

RESOLUCION No. 2024014368 DE 3 de Abril de 2024
Por la cual se NIEGA una solicitud de Concesión de Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado de la sociedad titular el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTÍCULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 3 de Abril de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUÑOZ
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: arodriguezs Revisó: cordina_medicamentos