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

RESOLUCIÓN No. 2018057027 DE 27 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

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

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2012022356 del 6 de Agosto de 2012, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2012M-0013503, para el producto ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000 UI/mL, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, a favor del Centro de Inmunologia Molecular (CIM) con domicilio en La Habana - Cuba.

Que mediante la resolución No. 2017022007 del 30 de Mayo de 2017, el INVIMA aprueba la información farmacológica para el producto Eritropoyetina Humana Recombinante 2000 UI/mL.

Que mediante escrito No. 2017065168 del 10 de Mayo de 2017, el señor Librado Cárdenas Giraldo, actuando en calidad de apoderado de Laboratorios Delta S.A.S, solicita renovación del Registro Sanitario No. INVIMA 2012M-0013503 para el producto Eritropoyetina Humana Recombinante.

Que mediante Auto No. 2018005166 del 20 de Abril de 2018, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió: Inserto por parte de la sala especializada de medicamentos y productos biológicos, certificados de buenas prácticas de manufactura de los fabricantes involucrados, validación del proceso, establecimiento de los bancos celulares, materias primas, caracterización del producto, validación de técnicas analíticas, estándar de referencia, sistema envase-cierre, estabilidad del principio activo, proceso de transporte, estabilidad del producto terminado y artes.

Que mediante escrito No. 20181127036 del 25 de Junio de 2018, el señor Librado Cárdenas Giraldo, actuando en calidad de apoderado de Laboratorios Delta S.A.S, presentó respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante radicado No. 20181125979 del 22 de Junio de 2018, el señor Librado Cárdenas Giraldo, actuando en calidad de apoderado de Laboratorios Delta S.A.S, allegó como anexo al expediente información correspondiente a la matriz de responsabilidades aclarando los establecimientos, domicilios y actividades de cada fabricante involucrado en la fabricación del producto, la validación el procedimiento de transporte del principio activo entre plantas y la información de estudios de estabilidad del producto terminado por un periodo de tiempo de 24 meses a una temperatura de almacenamiento de refrigeración (2-8°C).

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por el interesado, éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Resolución No. 2018049 del 14 de Noviembre de 2018, el INVIMA concede la renovación de las certificación de buenas prácticas de manufactura al fabricante Centro Nacional de Biopreparados BIOCEN con domicilio en Carretera Beltrán, Km 1½ Bejucal, Mayabeque, Cuba, por el término de tres (3) años a partir de la fecha de notificación del acto administrativo para la fabricación de medicamentos en la parte del envasado primario de medicamentos con los principios activos eritropoyetina Humana Recombinante en la forma farmacéutica de solución inyectable de pequeño tamaño volumen en frasco vial.

Que el interesado mediante oficio 20181203179 del 03 de Octubre de 2018, radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación de buenas prácticas de manufactura dada al fabricante Centro de Inmunología Molecular con domicilio en Calle 216 Esquina 15, Reparto Atabey, Minicipio La playa provincia La Habana, Cuba mediante la Resolución No. 2015035676 del 09 de Septiembre de 2015, se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que mediante Resolución No. 2017027577 del 10 de Julio de 2017, el INVIMA otorga la certificación de buenas prácticas de acondicionamiento secundario de medicamentos estériles biológicos que requieren y no requieren cadena de frio, al acondicionador Laboratorios Delta S.A.S. con domicilio en Bodega 114 et viii-zona franca industrial de bienes- Rionegro, Antioquia, Colombia, dicha certificación tiene una vigencia hasta el 18 de Agosto de 2020.

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

RESOLUCIÓN No. 2018057027 DE 27 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

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

Que mediante Resolución No 2018014214 del 09 de Abril de 2018, la sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la comisión revisora aprueba el inserto versión 02 Septiembre de 2017, allegado mediante escrito No. 2017133823 del 15 de Septiembre de 2017, del cual reposa fiel copia en el expediente (folios 39 a 41) y posología del producto ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBIANTE 2000 UI/mL.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a la consistencia del proceso de producción del principio activo en el año 2016, en este informe de consistencia se analizan 4 corridas de fermentación (que incluye el escalonamiento), así como los lotes generados después de la purificación, se analizan los resultados de los controles de proceso y de desempeño establecidos, también se allega la información correspondiente al cumplimiento de los atributos de calidad.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a la historia de la línea celular empleada en la fabricación del producto, así como el procedimiento para la generación de la clona productora de la proteína recombinante, en esta información se incluyen los códigos otorgados a las células en cada paso del establecimiento de los bancos celulares. La generación de los bancos se apegó a guías internacionales en la determinación de la identidad (niveles de expresión, viabilidad y cantidad de células), así como la identificación del sistema de expresión empleado. En este apartado se incluyeron pruebas como la secuenciación del vector de expresión y análisis de restricción enzimática. Se llevó a cabo la determinación de agentes adventicios y micoplasma, además se incluye la información referente a los criterios de aceptación establecidos para los bancos celulares. Dentro de esta información se allegan las condiciones de almacenamiento de los bancos celulares así como las especificaciones de calidad del envase usado.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a las especificaciones de calidad y los certificados de análisis de los materiales de partida usados en la fabricación del producto, además se anexa la declaración de seguridad viral de la insulina humana como material de origen biológico por parte del fabricante de origen. Dentro de las especificaciones de calidad se especifican las correspondientes a las farmacopeas vigentes.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a la aclaración de la extrapolación en la medición de la potencia del producto, considerando el uso del estándar de referencia.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a la información de caracterización del principio activo, demostrando la estructura primaria, sitios de glicosilaciones, formación de puentes disulfuro, así como otras características de calidad del producto. En esta información se allegan resultados de determinación del perfil de impurezas así como la determinación de la actividad biológica.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a las validaciones de técnicas analíticas usadas en el control de calidad del producto de acuerdo a lo establecido por las guías internacionales de referencia y la evaluación de desempeño de las técnicas establecidas por la farmacopeas de referencia.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente a los resultados de estudios de estabilidad del principio activo, a una temperatura de almacenamiento de 2 a 8°C por un periodo de tiempo de 12 meses. En esta información se allegan las especificaciones de aceptación del producto así como el cumplimiento de las mismas a lo largo del tiempo de almacenamiento.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente al protocolo del mantenimiento de la cadena de frio durante el transporte del producto entre las plantas involucradas en la fabricación del producto. En esta información se allega la descripción de los equipos

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

RESOLUCIÓN No. 2018057027 DE 27 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

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

utilizados así como la medición de la temperatura a lo largo del recorrido (3 rutas), la evaluación de las cargas y resumen de parámetros de calificación.

Que mediante respuesta de Auto No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018, el interesado allega la información correspondiente al material de envase y empaque del producto, los cuales se ajustan a lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995.

Que la documentación técnico/ legal allegada por el interesado, cumple con lo establecido en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010 y el producto se encuentra incluido en la Norma Farmacológica No. 17.2.0.0.N10.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO.- Renovar REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE 2000 UI/mL
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2018M-0013503-R1**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM) con domicilio en Cuba
FABRICANTE(S):	CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM) con domicilio en Calle 216 Esquina 15, Reparto Atabey, Minicipio La playa provincia La Habana, Cuba; Centro Nacional de Biopreparados BIOCEN con domicilio en Carretera Beltrán, Km 1½ Bejucal, Mayabeque, Cuba.
IMPORTADOR(ES):	LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en la Carrera 46 No. 19 sur-117 ENVIGADO - ANTIOQUIA
ACONDICIONADOR(ES):	LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en Bodega 114 et viii-zona franca industrial de bienes- Rionegro, Antioquia, Colombia.
CONDICION DE VENTA:	Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Solución inyectable
VIAS DE ADMINISTRACION:	**INTRAVENOSA / SUBCUTÁNEA.**
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada mL contiene 2000 UI de Eritropoyetina Humana Recombinante Tipo Alfa.
PRESENT. COMERCIAL:	Caja plegadiza (estuche) por un vial de 1ml y caja plegadiza (estuche) por 10 viales de 1ml cada uno.
INDICACIONES:	Regulador hormonal de células rojas en la sangre. La eritropoyetina producida por tecnología de dna recombinante, corrige la anemia asociada con estados finales de enfermedad renal en pacientes con hemodiálisis. En anemias de disturbios crónicos como artritis reumatoidea y enfermedades neoplásicas. Tratamiento de la anemia en el recién nacido prematuro con peso entre 750 - 1500 g y edad gestacional menor 34 semanas.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes e informes de farmacovigilancia deben presentarse a la dirección de medicamentos y productos biológicos - grupo programas especiales - farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la resolución No. 2004009455 del 28 de mayo de 2004.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	Pacientes que han desarrollado anticuerpos mediados por aplasia pura de glóbulos rojos después de un tratamiento con alguna eritropoyetina no deberán recibir epoetin alfa o alguna otra eritropoyetina. Hipertensión no controlada. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes. Todas las contraindicaciones asociadas con programas de pre-donación de sangre autóloga se deberán observar en pacientes que están suplementados con eprex. El uso de epoetin alfa en pacientes programados en cirugías ortopédicas electivas y que no participan en un programa de transfusión autóloga predepositada, está contraindicado para aquellos pacientes que presenten enfermedad coronaria severa, arterial periférica, enfermedad vascular cerebral o carótida, incluyendo pacientes con reciente infarto del miocardio o accidente cerebrovascular.

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

RESOLUCIÓN No. 2018057027 DE 27 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

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

Pacientes en cirugía que por alguna razón no han recibido adecuado tratamiento antitrombótico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Advertencias

Eritropoyetina no tiene como indicación fundamental resolver los casos de anemias severas que requieren corrección inmediata. Este producto sustituye la necesidad del tratamiento con transfusión, pero no la transfusión de emergencia en cualquiera que sea el caso. Tampoco tiene como indicación la de rectificar la anemia cuando la causa desencadenante de la anemia sea debido a otro factor que no sea la insuficiencia renal crónica, tratamiento con azt en pacientes con sida o quimioterapia en pacientes con cáncer.

El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis debe ser personalizado, se debe utilizar las dosis más bajas que permitan reducir el número de transfusiones sanguíneas y disminuir el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares graves.

No administrar por infusión intravenosa conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Hipertensión.

En los pacientes con enfermedad renal es muy importante el control de la tensión arterial. Es recomendable que la dosis de eritropoyetina se disminuya si el nivel de incremento de hematocrito excede en 4 puntos en cualquier período de 2 semanas.

Convulsiones.

Ha sido reportada 1 convulsión en un paciente tratado con eritropoyetina. Se recomienda que se disminuya la dosis de eritropoyetina si el hematocrito ha incrementado en 4 puntos en un período cualquiera de 2 semanas.

Eventos trombóticos.

Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para prevención del sistema de coagulación del riñón artificial.

Pacientes con sida en régimen terapéutico con zidovudina y pacientes con cáncer

En este grupo de pacientes, el tratamiento con eritropoyetina no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes recién nacidos pre-términos.

En este grupo de pacientes el tratamiento con eritropoyetina no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos. Su utilización deberá estar estrictamente ajustada a criterio de las guías de tratamiento de la anemia del recién nacido pre término

Precauciones

General

La administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y tomadas las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se observaron ocasionalmente rash cutáneos; sin embargo, no se observó ninguna reacción alérgica sistémica ni reacción anafiláctica.

Respuesta disminuida o retardada

Si el paciente no responde al tratamiento o falla el mantenimiento de la respuesta a las dosis en el rango recomendado, esto puede deberse a las siguientes etiologías:

- Deficiencia de hierro. Todos los pacientes requieren un suplemento de hierro
- Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o procesos malignos
- Pérdida de sangre oculta
- Enfermedades hematológicas subyacentes, por ej, talasemia, anemia refractaria y otro síndrome mielodisplásico.
- Deficiencias de vitaminas, ácido fólico.
- Hemólisis.
- Intoxicación por aluminio

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

RESOLUCIÓN No. 2018057027 DE 27 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

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

$^{35}_{17}$ Osteítis por fibrosis quística
$^{35}_{17}$ Hiperparatiroidismo secundario

Hematología
Se ha observado muy raramente en algunos de los pacientes tratados con eritropoyetina una exacerbación de porfiria; sin embargo, no se ha podido comprobar el incremento de excreción de metabolitos de las porfirinas en voluntarios sanos. No obstante, eritropoyetina debe ser utilizada cautelosamente en pacientes por porfiria.

Evaluación del hierro
Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse deficiencia de hierro absoluta o funcional. El déficit funcional con ferritina normal y saturación baja de transferrina se debe a la incapacidad para movilizar hierro de los depósitos de forma rápida y que sostenga el aumento en la eritropoyesis. La saturación de transferrina debe ser el 20% y ferritina 100 ng/ml.
Antes y durante el tratamiento con eritropoyetina debe evaluarse el estado del hierro corporal.
Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

Uso en embarazo y lactancia
Eritropoyetina debe ser administrada durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo-beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si la eritropoyetina puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

Monitoreo de laboratorio
El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta que se alcance el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Después se debe establecer un monitoreo regular.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y el número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura vigentes durante la vigencia del registro sanitario.
"Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del decreto 677 de 1995."
"Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad.

VIDA UTIL: 2 Años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase y empaque original a temperatura de 2ºC - 8ºC.
EXPEDIENTE No.: 20047839
RADICACIÓN: 2017065168 **FECHA:** 10/05/2017

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** las artes allegadas mediante radicado No. 20181127038 del 25 de Junio de 2018 y el el inserto versión 02 Septiembre de 2017, allegado mediante escrito No. 2017133823 del 15 de Septiembre de 2017, del cual reposa fiel copia en el expediente (folios 39 a 41) y posología del producto ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBIANTE 2000 UI/mL, en los cuales debe incluir el número de Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios (naturales/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 12, 18, 24 y bajo condiciones de Temperatura de (2-8°C). Por lo tanto el interesado debe dar cumplimiento al Decreto 677 de 1995, Artículo 22, Parágrafo segundo, en el sentido de presentar los resultados completos de los estudios de envejecimiento natural".

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

RESOLUCIÓN No. 2018057027 DE 27 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro Sanitario

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

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

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

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 27 de Diciembre de 2018
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

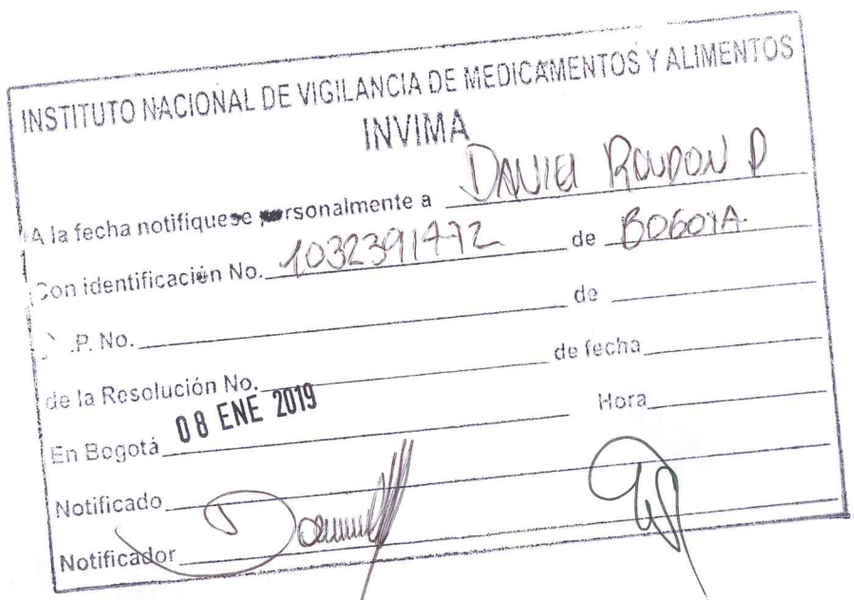


FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

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

Firma válida

Firmado digitalmente por FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2018.12.28 09:51:34 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia


INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA
A la fecha notifiquese personalmente a DANIEL RAMIREZ R
Con identificación No. 1032391472 de BOGOTA
C.P. No. de
de la Resolución No. de fecha
En Bogotá 08 ENE 2019 Hora
Notificado
Notificador