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

RESOLUCIÓN No. 2018049758 DE 16 de Noviembre 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. 2002022808 de 16/10/2002, el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2002M-0001968 para el producto METALYSE® 10.000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH con domicilio en ALEMANIA

Que mediante Resolución No. 2012028258 de 19 de septiembre de 2012, el INVIMA concedió Renovación del Registro Sanitario No. INVIMA 2012M-0001968-R1 para el producto METALYSE® 10.000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE en la modalidad IMPORTAR Y VENDER a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH con domicilio en ALEMANIA

Que mediante escrito No. 2017006165 del 20/01/2017, el señor Javier Castro Ferro actuando en calidad de representante legal de Boehringer Ingelheim S.A con domicilio en Bogotá, solicitó Renovación del Registro Sanitario para el producto METALYSE® 10.000 U (50mg) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, en la modalidad importar y vender, a favor de Boehringer Ingelheim International GMBH con domicilio en Alemania.

Que mediante escrito No. 2017033714 del 13/03/2017, el señor Nelson Montenegro actuando en calidad de primer suplente del representante legal de Boehringer Ingelheim S.A, allegó como anexo al expediente copia del código identificador único de medicamentos –IUM- del producto de referencia, No. 1T1014311000100.

Que mediante escrito No. 2017059955 del 02/05/2017, el señor Nelson Montenegro actuando en calidad de primer suplente del representante legal de Boehringer Ingelheim S.A, allegó como anexo al expediente solicitud de acondicionador secundario: Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda OPEN MARKET LTDA con domicilio en Bogotá - D.C.

Que mediante Auto No. 2017013203 del 07/11/2017, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió sobre la información técnica/legal de la sustancia activa y del producto terminado.

Que mediante Resolución No. 2017050638 del 27 de Noviembre de 2017, el INVIMA concede la aprobación de la Evaluación Farmacológica para el producto METALYSE® 10.000 U (50mg) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.2.3.9.

Que mediante escrito No. 20181006716 del 16/01/2018, el señor Nelson Montenegro actuando en calidad de primer suplente del representante legal de Boehringer Ingelheim S.A, allegó respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante escrito No. 20181025350 del 12/02/2018, el señor Nelson Montenegro actuando en calidad de primer suplente del representante legal de Boehringer Ingelheim S.A, allegó como anexo lo siguiente:

- Aprobación de sellos de seguridad en la caja plegadiza
- Agotamiento de lote de producto terminado No. 706322, cantidad a agotar 313 unidades.

Que mediante escrito No. 20181186771 del 13/09/2018, el señor Juan Carlos Tovar actuando en calidad de representante legal de Boehringer Ingelheim S.A, allegó como anexo al expediente actualización de las versiones de los documentos: "Procedimiento de fabricación de la sustancia farmacéutica. – Fermentación con No. 776-S220abioal0202" y "Validación del proceso – Fermentación con No. S250abioal0201".

Que mediante escrito No. 20181215572 del 19/10/2018, el señor Juan Carlos Tovar actuando en calidad de representante legal de Boehringer Ingelheim S.A, allegó como anexo al expediente certificado de Buenas Prácticas de Manufactura actualizado para el fabricante: Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO. KG - Alemania, debidamente legalizado y traducido.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 2017006165 del 20/01/2017, respuesta Auto No. 20181006716 del 16/01/2018, anexos No. 20171025092 del 24/02/2017, No. 2017033714 del 13/03/2017, No. 2017059955 del 02/05/2017, No. 20181025350 del 12/02/2018, No. 20181186771 del 13/09/2018 y No. 20181215572 del 19/10/2018 este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que los artes de material de envase y empaque para las presentaciones solicitadas, allegados mediante radicado inicial No. 2017006165 del 20/01/2017 y los sellos de seguridad presentados bajo radicado No. 20181025350 del 12/02/2018; cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 72, 74 y 76 del Decreto 677 de 1995.

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

RESOLUCIÓN No. 2018049758 DE 16 de Noviembre 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 el Inserto versión No. 20131209 y la IPP versión 0245-06 presentados en el radicado No. 20181006716 del 16/01/2018, se han ajustado a las recomendaciones dadas por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos en el Acta No. 02 de 2017 numeral 3.2.3.9. Además, la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que mediante certificado de producto No. GMP No. DE_BW_01_GMP_2018_0005 del 08/01/2018, la Agencia de Alemania Baden Württemberg, avala a Boehringer Ingelheim Pharma GMBH & CO. KG ubicado en: Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach (RISS) - Alemania, avala las BPM para manufacturar ingredientes farmacéuticos activos por biotecnología y medicamentos biotecnológicos liofilizados, documento vigente hasta el 22/11/2020.

Que mediante certificado de producto No. GMP No. DE_BW_01_GMP_2015_0041 del 02/04/2015, la Agencia de Alemania Baden Württemberg, avala que BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG ubicado en: Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach (RISS) - Alemania, avala las BPM para manufacturar medicamentos estériles de pequeño volumen, documento vigente hasta el 22/11/2020.

Que mediante Resolución No. 2018021259 del 21/05/2018, el INVIMA certifica el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura a Operaciones Nacionales de Mercadeo Ltda- OPEN MARKET LTDA, ubicado en la Carrera 69 No. 21-63 bodegas 1, 3 y 6 de Bogotá D.C, para el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles que requieren áreas especiales, documento vigente hasta el 19/06/2021.

En lo referente a la autorización de agotamiento, se le recuerda al interesado que debe solicitar el respectivo trámite y pagar la tarifa correspondiente.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010; la norma farmacológica No. 17.3.2.0.N10; Resolución No. 2017050638 del 27 de Noviembre de 2017; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

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

PRODUCTO:	METALYSE® 10.000 U (50mg) POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE
IUM SEGUNDO NIVEL:	1T1014311000
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2018M-0001968-R2
MODALIDAD:	Importar y Vender
TITULAR:	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH con domicilio ALEMANIA.
FABRICANTES:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG (Fabricante Del Principio Activo) con domicilio en Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (RISS) – Alemania; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.KG (Fabricante del Producto Terminado) con domicilio en Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (RISS) – Alemania * (También responsable de la fabricación del solvente/diluyente)
IMPORTADOR:	BOEHRINGER INGELHEIM S. A. con domicilio en la Carrera 11 No. 84-09 PISO 5 de Bogotá - D.C.
ACONDICIONADOR:	OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA. OPEN MARKET LTDA con domicilio en la carrera 69 No. 21 – 63 bodegas 1, 3, y 6 de BOGOTA - D.C.
CONDICION DE VENTA:	Con Formula Facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Polvo Liofilizado para reconstituir a Solución inyectable
VIA DE ADMINISTRACION:	Intravenosa
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada frasco vial contiene 50 mg de TENECTEPLASE (Equivalente a 10000 U)
IUM- PRESENTACION COMERCIAL:	1T1014311000100 - Caja x 1 frasco vial con polvo liofilizado para solución inyectable + 1 adaptador + 1 jeringa con x 10mL de agua estéril para inyección + inserto.
INDICACIONES:	METALYSE® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas
CONTRAINDICACIONES:	El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. Metalyse® está contraindicado en las siguientes situaciones: - Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida. - Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3). - Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna). - Hipertensión arterial severa no controlada.

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

RESOLUCIÓN No. 2018049758 DE 16 de Noviembre 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.

- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, Tenecteplase, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos

PRECAUCACIONES Y ADVERTENCIAS:

Metalyse® debe ser formulado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de Metalyse®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre Metalyse® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria:

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban Metalyse® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado.

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, Metalyse® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI.

Sangrado:

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con Metalyse® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con Metalyse®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con Metalyse® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también todo manipuleo del paciente que no sea imprescindible.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con Metalyse® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, más de 75 años.
- Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.

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

RESOLUCIÓN No. 2018049758 DE 16 de Noviembre 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 que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de Metalyse® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante.
Arritmias:
La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión.
Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.
Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:
El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.
Tromboembolia:
El uso de Metalyse® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.
Hipersensibilidad:
No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de Tenecteplase tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de Metalyse®.
Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo Tenecteplase, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de Mayo de 2004.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques.
El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto.
Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.
Las presentaciones comerciales aprobadas en el Registro Sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad.

VIDA ÚTIL: Veinte y cuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original. Proteger de la luz. La solución reconstituida en agua estéril puede conservarse entre 2-8°C hasta 24 horas o durante 8 horas a temperaturas no superiores a 30°C

EXPEDIENTE No.: 19932170
RADICACIÓN: 2017006165 FECHA: 20/01/2017

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** como únicos artes de envase y empaque para todas las presentaciones comerciales (caja plegadiza, etiqueta vial, etiqueta solvente), los presentados mediante radicado No. 2017006165 del 20/01/2017 (Folios 1097-1100) y los sellos de seguridad allegados en el radicado No. 20181025350 del 12/02/2018 (Folios 9 a 10), en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: **APROBAR** la información para prescribir (IPP) versión 0245-06 e inserto versión No. 20131209, allegados mediante radicado No. 20181006716 del 16/01/2018.

ARTÍCULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios naturales en 10 lotes comerciales por 24 meses a 30°C /75%H.R. Del producto reconstituido en agua estéril para inyección se presentaron estudios de estabilidad en 3 lotes por un periodo máximo de 24 horas a 30°c y en 5 lotes por un periodo de 8 horas a 30°C. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y allegarlos a este Instituto una vez estén completos o se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3960 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biologicos.

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

RESOLUCIÓN No. 2018049758 DE 16 de Noviembre 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 QUINTO.- Contra la presente Resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos –INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

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

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C. a los 16 de Noviembre de 2018
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS

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

Firma válida

Firmado digitalmente por FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2018.11.16 14:00:0[illegible]
Razón: INVIMA
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA

A la fecha notifíquese personalmente a _____

Con identificación No. _____ de _____

y T.P. No. _____ de _____

de la Resolución No. _____ de fecha - 6 DIC. 2019

En Bogota _____ Hora 11:54

Notificado _____

Notificador _____