

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211163532 del 17/08/2021, el señor Eduardo Cabas Rosales, actuando en calidad de representante legal de la sociedad CSL BEHRING COLOMBIA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario nuevo para el producto BERIPLEX® 500 UI, a favor de CSL BEHRING GMBH con domicilio en ALEMANIA, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Información para prescribir IPP e inserto

Que mediante escrito radicado con el No. 20221064427 del 20/04/2022, el interesado allegó información complementaria del producto.

Que mediante escrito radicado con el No. 20221066992 del 22/04/2022, el interesado allegó información complementaria del producto.

Que mediante Auto No. 2022007729 del 06/09/2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: farmacovigilancia, **calidad**, laboratorio de productos biológicos, laboratorios de fisicoquímicos y legal/administrativa.

Que mediante escrito radicado con el No. 20221236266 del 16/11/2022, el interesado allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante escrito radicado No. 20241061656 del 13/03/2024, el interesado allegó certificados de Buenas Prácticas de Manufactura actualizados.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

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

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 "Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública", contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 12 de 2023, numeral 3.2.6, recomendó aprobar la Evaluación Farmacológica e inclusión en normas farmacológicas, así como también la Información para prescribir e inserto para el producto de la referencia.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DE_HE_01_GMP_2022_0120 expedido por la autoridad Alemana, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento CSL BEHRING GmbH ubicado en Emil-von-Behring-Strabe 76 35041 Marburg, Alemania, para la fabricación de sustancia activa, intermedio (Fabricación desde el plasma hasta el complejo de protrombina), y productos terminados hemoderivados (Empaque secundario y liberación), documento vigente hasta 10 de mayo de 2025.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DE_HE_01_GMP_2019_0035 expedido por la autoridad Alemana, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento CSL BEHRING L.L.C. ubicado en Route 50 North 1201 N. Kinzie Bradley, IL 60915, USA, para la fabricación de los intermedios (Fabricación desde el plasma hasta el complejo de protrombina y procesamiento adicional hasta el eluato DEAE), documento vigente hasta 13/09/2021. No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta Diciembre del 2024, debido a las restricciones causadas por la pandemia del COVID-19.

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DE_HE_01_GMP_2022_0122 expedido por la autoridad Alemana, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento CSL BEHRING GmbH ubicado en Görzhauser Hof 1 35041 Marburgo (Stadttell Michelbach), Alemania, para la fabricación de producto intermedio (manufactura de la forma farmacéutica y envasado primario, control de calidad y estabilidad del producto liofilizado semielaborado), documento vigente hasta 10/05/2025.

Que mediante Resolución No. 2023053587 del 14/11/2023, el Invima otorgó la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador ELITE LOGISTICA Y RENDIMIENTO SAS ubicado en la Avenida la Esperanza No. 96-10 Bodega 2 en Bogotá D.C, con vigencia hasta el 05/12/2026, en el que se certifican las áreas requeridas para el producto de la referencia.

Que los artes de material de envase y empaque (caja plegadiza y etiquetas) allegados mediante radicado No 20221236266 del 16/11/2022 (folios 3033-3039) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto e información para prescribir ambos versión 25/06/2020, allegados mediante radicado No. 20211163532, declaración sucinta e instructivo de uso allegados mediante radicado No. 20211163532 (folios 4673-4688, 4696-4697), corresponden con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.6, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto BERIPLEX® 500 UI. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca BERIPLEX®, cuyo titular es la sociedad CSL Behring GmbH, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5, con vigencia hasta el 27 de enero de 2029.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Expediente Completo.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto Ley 2106 de 2019, Decreto 2086 de 2010 y demás normas que los modifican;

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto BERIPLEX® 500 UI, a favor de la sociedad CSL BEHRING GMBH con domicilio en ALEMANIA, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.2.6.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO al

| | |
|-------------------------------------|--|
| PRODUCTO: | BERIPLEX® 500 UI |
| REGISTRO SANITARIO No.: | INVIMA 2024MB-0000096 |
| RUTA DE ESTUDIO: | Expediente Completo |
| MODALIDAD: | IMPORTAR Y VENDER |
| TITULAR: | CSL BEHRING GMBH ubicado en Emil von Behring StraBe 76, 35041 Marburg Alemania |
| IMPORTADOR: | CSL BEHRING COLOMBIA S.A.S ubicado en Calle 97 A No. 8 - 10 Oficina 306 en Bogotá D.C. |
| FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA: | CSL BEHRING GmbH ubicado en Emil-von-Behring-Strabe 76 35041 Marburg, Alemania (Fabricación desde el plasma hasta el complejo de protrombina). |
| FABRICANTE INTERMEDIOS: | - CSL BEHRING L.L.C. ubicado en Route 50 North 1201 N. Kinzie Bradley, IL 60915, USA (Fabricación desde el plasma hasta el complejo de protrombina y procesamiento adicional hasta el eluato DEAE) |

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

- CSL BEHRING GmbH ubicado en Görzhauser Hof 1 35041 Marburgo (Stadttell Michelbach), Alemania. (manufactura de la forma farmacéutica y envasado primario, control de calidad y estabilidad del producto liofilizado semielaborado)

FABRICANTE

PRODUCTO TERMINADO: CSL BEHRING GmbH ubicado en Emil-von-Behring-Strabe 76 35041 Marburg, Alemania (Empaque secundario y liberación).

ACONDICIONADOR: ELITE LOGÍSTICA Y RENDIMIENTO S.A.S ubicado en la Avenida la Esperanza No. 96-10 Bodega 2, Bogotá D.C, Colombia.

PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada mL después de reconstituido de complejo de protrombina humana contiene:

Factor de coagulación II: 20-48 UI/mL
Factor de coagulación VII: 10-25 UI/mL
Factor de coagulación IX: 20-31 UI/mL
Factor de coagulación X: 22-60 UI/mL

Principios activos adicionales:

Proteína C: 15-45 UI/mL
Proteína S: 12-38 UI/mL

*El contenido total de proteína es de 6 - 14 mg/ml de solución reconstituida.

*La actividad específica del factor IX es de 2.5 UI por mg de proteína total.

CONDICIÓN DE VENTA: Venta con fórmula médica

FORMA FARMACEUTICA: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

VIA ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

PRESENTACIÓN: Frasco vial con polvo para reconstituir en una caja de cartón más 1 vial con 20 mL de agua para solución inyectable y 1 dispositivo de transferencia de filtro 20/20 (Mix2Vial).

INDICACIONES:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción. Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex® únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K. Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles.

En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex® se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso. Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock. Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales. Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex® y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex® se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina. El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex® en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex® contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex® a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex®.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humana.

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex®

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la Clasificación MedDRA por Órganos y Sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

| Estándar MedDRA Clase Órgano Sistema | Reacción adversa al medicamento por PT | Frecuencia |
|--|---|-----------------|
| Trastornos vasculares y otros SOC | Eventos tromboembólicos* | frecuentes |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Coagulación intravascular diseminada | se desconoce |
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad o reacciones alérgicas | poco frecuentes |
| | Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico | se desconoce |
| | Desarrollo de anticuerpos | se desconoce |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | frecuentes |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Elevación de la temperatura corporal | frecuentes |

*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Población pediátrica
No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex® en la población pediátrica.
Reporte de sospecha de reacciones adversas
Reportar la sospecha de reacciones adversas después de que un medicamento ha sido autorizado es importante. Esto permite el monitoreo continuo del equilibrio de beneficio/riesgo del medicamento.
A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten todas las sospechas de reacción adversa

INTERACCIONES:

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:

Posología
A continuación, se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y del cuadro clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K

La dosis dependerá del INR (Rango Internacional Normalizado) antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR previo al tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de la dosis, a fin de poder calcular la dosis adecuada de Beriplex®. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg de peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo, ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

| INR previo al tratamiento | 2.0 - 3.9 | 4.0 - 6.0 | > 6.0 |
|---|-----------|-----------|-------|
| Dosis aproximada ml/kg de peso corporal | 1 | 1.4 | 2 |
| Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg de peso corporal | 25 | 35 | 50 |

La dosis se basa en el peso corporal, sin rebasar los 100 kg. En el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe, en consecuencia, rebasar las 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, las 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y las 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza aproximadamente a los 30 minutos después de

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

la inyección. Se debe considerar la administración simultánea de vitamina K en pacientes que reciben Beriplex® para revertir urgentemente a los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. La administración de dosis repetidas de Beriplex® en pacientes que requieran revertir con urgencia el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no está respaldada por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos.

Por tal motivo, la recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.

- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.

- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53 donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en datos de sujetos sanos proporcionaría un estimado más bajo de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe información específica disponible de producto proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre la reversión del tratamiento de antagonista de la vitamina K para sangrado mayor agudo o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex® en niños y adolescentes no se ha establecido todavía en estudios clínicos controlados.

Población de edad avanzada

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

La posología y el método de administración en pacientes de edad avanzada (> 65 años) son equivalentes a lo indicado en las recomendaciones generales.

Método de administración

Las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración se indican en la sección 6.6. La solución reconstituida se debe administrar por vía intravenosa (no más de 3 UI/kg/min, máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 ml/minuto).

NORMA

FARMACOLOGICA:

17.5.0.0.N10

NOTA DE

FARMACOVIGILANCIA:

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES:

Las contraindicaciones, precauciones y advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricantes autorizados en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo 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, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto 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 las normas técnicas y legales previstas.

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, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL:

Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación

CONDICIONES DE

ALMACENAMIENTO:

Almacenar entre 2°C y 8°C. No congelar.

EXPEDIENTE No.:

20208807

RADICACIÓN No.:

20211163532

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20221236266 del 16/11/2022 (folios 3033-3039), en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR El Inserto e información para prescribir ambos versión 25/06/2020, allegados mediante radicado No. 20211163532, declaración sucinta e instructivo de uso allegados mediante radicado No. 20211163532 (folios 4673-4688, 4696-4697)

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución se soportó con estudios naturales a largo plazo en el material de envase descrito y condiciones de almacenamiento descritas en el presente acto administrativo. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando 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.

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

RESOLUCIÓN No. 2024012409 DE 19 de Marzo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR El plan gestión de riesgo (PGR) versión 3.0 del producto BERIPLEX®. Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

ARTÍCULO SÉPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, al representante legal y/o apoderado del titular del Registro Sanitario del contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra la presente resolución procede únicamente 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 de 2011.

ARTÍCULO OCTAVO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 19 de Marzo 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: lleont, Técnico: dhernandezbe Revisó: mtriana