

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20221038475 del 29/03/2022, la señora Rubby Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario Nuevo para el producto ULTOMIRIS®, a favor de ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Inserto versión marzo de 2022

Que mediante Auto No. 2023001982 del 27/03/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los requerimientos concernientes a aspectos de Farmacológicos, Farmacéuticos y Legales.

Que mediante radicado No. 20231132588 del 19/05/ 2023, la señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S, allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante radicado No. 20241137494 del 04/06/2024, la señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ALEXION PHARMA COLOMBIA S.A.S, allegó Certificado de Producto Farmacéutico actualizado.

Que mediante radicado No. 20241179117 del 17/07/2024, la señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad Astrazeneca Colombia S.A.S, allegó información legal sobre cambios en la titularidad e importador del producto.

Que mediante radicado No. 20241243244 del 19/09/2024, la señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad Astrazeneca Colombia S.A.S, allegó información relacionada con la IPP y el inserto.

Que mediante radicado No. 20241254794 del 2/10/2024, la señora Rubby Aristizabal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad Astrazeneca Colombia S.A.S, allegó información relacionada con la estabilidad del medicamento en uso.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20221038475 del 29/03/2022, radicado de respuesta auto No. 20231132588 del 19 de mayo de 2023, y los radicados No. 20241137494 del 04/06/2024; 20241179117 del 17/07/2024 y 20241243244 del 19/09/2024, 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 19 de 2024 numeral 3.1.2.8, recomendó aprobar la Evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas 17.9.0.0.N20, así mismo, se recomendó aprobar el Plan de Gestión del Riesgo - PGR versión 3.1 del producto Ultomiris®. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Que una vez revisado el Inserto e IPP basado en el SMPC nov. 2021 versión: 2 de mayo 2023 allegado mediante radicado No. 20241179117 del 17/07/2024, se estableció que la información farmacológica es la misma previamente autorizada por la SEMNNIMB de la comisión revisora conceptuada en el Acta 19 de 2024 numeral 3.1.2.8, por lo anterior es procedente autorizar el Inserto e IPP, la información técnico-legal que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Que mediante Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) con No. K87-9P8N del 02/04/2024 (para la presentación de 3mL) y con No. QQEA-9RAP del 02/04/2024 (para la presentación de 11mL), la FDA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM a LONZA BIOLOGICS PORRIÑO S.L con domicilio en C/La Relba, s/n. Porriño Pontevedra 36400 España; para la fabricación de sustancias activas biotecnológicas (Ravulizumab), con vigencia hasta el 02/04/2026.

Que mediante Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) con No. GK2M-W7ZE del 02/04/2024 (para la presentación de 3mL) y con No. H94K-THNJ del 02/04/2024 (para la presentación de 11mL), la FDA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM a PATHEON BIOLOGICS LLC con domicilio en 4766 La Guardia Drive St. Louis, MO 63134 Estados Unidos, para la fabricación de sustancias activas biotecnológicas (Ravulizumab), con vigencia hasta el 02/04/2026.

Que mediante Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) con No. K87-9P8N del 02/04/2024 y con No. GK2M-W7ZE del 02/04/2024 (para la presentación de 3mL) y QQEA-9RAP del 02/04/2024 y con No. H94K-THNJ del 02/04/2024 (para la presentación de 11mL), la FDA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM a ALEXION PHARMA INTERNATIONAL OPERATIONS LIMITED (APIOL) con domicilio en Monksland Industrial Estate Athlone Co. Roscommon N37 DH79. Irlanda; para la fabricación de medicamentos con principios activos biotecnológicos (Ravulizumab) en la forma farmacéutica de Solución para infusión Intravenosa, con vigencia hasta el 02/04/2026.

Que mediante Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) con No. K87-9P8N del 02/04/2024 y con No. GK2M-W7ZE del 02/04/2024 (para la presentación de 3mL) y QQEA-9RAP del 02/04/2024 y con No. H94K-THNJ del 02/04/2024 (para la presentación de 11mL), la FDA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM a ALEXION PHARMA INTERNATIONAL OPERATIONS LIMITED (APIOL) con domicilio en College Business and Technology Park Blanchardstown Rd North Dublin D15 R925 Irlanda; para el acondicionamiento secundario de medicamentos con principios activos biotecnológicos (Ravulizumab) en la forma farmacéutica de Solución para infusión Intravenosa, con vigencia hasta el 02/04/2026.

Que mediante Certificado De Producto Farmacéutico (CPP) con No. K87-9P8N del 02/04/2024 y con No. GK2M-W7ZE del 02/04/2024 (para la presentación de 3mL) y QQEA-9RAP del 02/04/2024 y con No. H94K-THNJ del 02/04/2024 (para la presentación de 11mL), la FDA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM a ALMAC PHARMA SERVICES Ltd con domicilio en 22 Seagoe Industrial Estate Craigavon, Armagh, BT63 5UA, Reino Unido; para el acondicionamiento secundario de medicamentos con principios activos biotecnológicos (Ravulizumab) en la forma farmacéutica de Solución para infusión Intravenosa, con vigencia hasta el 02/04/2026.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca ULTOMIRIS®, cuyo titular es la sociedad Alexion Pharmaceuticals, Inc, el cual autoriza a la sociedad Astrazeneca Colombia S.A.S, para que use esta marca en el territorio Colombiano, la marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 05/06/2028.

Que mediante alcance con radicado No. 20241179117 del 17/07/2024, la interesada informó el cambio de titular y de importador a: ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en el Edificio NAOS, Avenida Carrera 9 No. 101 - 67 piso 6 Oficina 601 en Bogotá D.C, el cual cumple con todos los requisitos legales.

Que revisada la documentación los estudios de estabilidad (realizados para los lotes fabricados y usando como material de envase vial de vidrio tipo I) soportan 18 meses de Vida útil, mediante estudios de estabilidad naturales de 18 meses en condiciones de temperatura entre 2°C y 8°C; cumpliendo con lo solicitado en la Resolución No. 3690 de 2016, y dado que es lo que soporta con los resultados completos incluyendo los estudios de estabilidad microbiológicos.

Que revisada la documentación los estudios de estabilidad del producto en uso diluido en NaCl al 0,9% en la concentración de 50 mg/ml (realizados para los lotes fabricados y usando como material de envase vial de vidrio tipo I) soportan 24 Horas de Vida útil en condiciones de temperaturas entre 2°C y 8°C; y de 4 Horas de Vida útil en condiciones de temperaturas inferiores a 25°C; cumpliendo con lo solicitado en la Resolución No. 3690 de 2016, y dado que es lo que soporta con los resultados completos incluyendo los estudios de estabilidad microbiológicos.

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Que los artes de material de envase (Vial de Vidrio tipo I) allegados mediante Radicado No. 20221038475 del 29/03/2022; y de material de empaque (Caja plegadiza) allegados mediante alcance con No. 20241179117 del 17/07/2024 cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que a la fecha no se cuenta con la asignación del código IUM asociado a las presentaciones comerciales aprobadas. Por tanto, el interesado adquiere el compromiso de informarlo a este despacho una vez sea asignado, para incluirlo en la base de datos del Instituto

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, y demás normas que los modifican;

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto ULTOMIRIS®, a favor de ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 19 de 2024, numeral 3.1.2.8.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: ULTOMIRIS®
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024MBT-0000110
RUTA DE ESTUDIO: Expediente Completo
MODALIDAD: Importar y vender
TITULAR: ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en el Edificio NAOS, Avenida Carrera 9 No. 101 - 67 piso 6 Oficina 601 en Bogotá D.C.
IMPORTADOR: ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S., con domicilio en el Edificio NAOS, Avenida Carrera 9 No. 101 - 67 piso 6 Oficina 601 en Bogotá D.C.
FABRICANTES SUSTANCIA ACTIVA: LONZA BIOLOGICS PORRIÑO S.L con domicilio en C/La Relba, s/n. Porriño Pontevedra 36400 España.
PATHEON BIOLOGICS LLC con domicilio en 4766 La Guardia Drive St. Louis, MO 63134 Estados Unidos
FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO: ALEXION PHARMA INTERNATIONAL OPERATIONS LIMITED (APIOL) con domicilio en Monksland Industrial Estate Athlone Co. Roscommon N37 DH79. Irlanda.
ACONDICIONADORES SECUNDARIOS: ALEXION PHARMA INTERNATIONAL OPERATIONS LIMITED (APIOL) con domicilio en College Business and Technology Park Blanchardstown Rd North Dublin D15 R925 Irlanda.
ALMAC PHARMA SERVICES LTD con domicilio en 22 Seagoe Industrial Estate Craigavon, Armagh, BT63 5UA, Reino Unido.
PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada 1mL de solución concentrada para infusión contiene RAVULIZUMAB 100mg
CONDICIÓN DE VENTA: Con fórmula médica
FORMA FARMACEUTICA: Solución concentrada para infusión
VIA ADMINISTRACIÓN: Perfusión intravenosa únicamente.
Este medicamento se debe administrar utilizando un filtro de 0,2 µm y no se debe administrar mediante inyección intravenosa directa ni mediante inyección en bolus

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

PRESENTACIONES

COMERCIALES:

Caja con 1 vial de 3mL de vidrio tipo I con tapón de butilo con cierre de aluminio conteniendo 300mg de RAVULIZUMAB.

Caja con 1 vial de 11mL de vidrio tipo I con tapón de butilo con cierre de aluminio conteniendo 1100mg de RAVULIZUMAB.

INDICACIONES:

Ultomiris está indicado en el tratamiento de pacientes con las siguientes patologías:

1.Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos que pesan 10 kg o más con HPN:(Hemoglobinuria paroxística nocturna)

2.Tratamiento de pacientes con un peso corporal igual o superior a 10 kg con SHUa, (Síndrome hemolítico urémico atípico) que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento o bien que han recibido eculizumab durante al menos 3 meses y presentan evidencia de respuesta a eculizumab.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Pacientes con infección por Neisseria meningitidis no resuelta al inicio del tratamiento

- Pacientes que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

PRECAUCIONES Y

ADVERTENCIAS:

Infección meningocócica grave

Debido a su mecanismo de acción, el uso de ravulizumab aumenta la susceptibilidad del paciente a la infección/sepsis meningocócica (Neisseria meningitidis). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para reducir el riesgo de infección, se debe vacunar a todos los pacientes contra las infecciones meningocócicas al menos dos semanas antes de la administración de ravulizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con ravulizumab supere el riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con ravulizumab menos de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la vacunación contra los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles, para prevenir la infección meningocócica por los serogrupos patógenos más frecuentes. Los pacientes se deben vacunar o revacunar de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación. Si el paciente estaba siendo tratado con eculizumab, los médicos deben verificar que la vacunación meningocócica está al día de acuerdo con las guías nacionales vigentes de vacunación.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con ravulizumab. Se han notificado casos graves o mortales de infecciones/sepsis meningocócicas en pacientes tratados con otros inhibidores del complemento terminal. Se debe monitorizar a todos los pacientes para detectar cualquier signo precoz de infección y sepsis meningocócicas; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se tratará con antibióticos adecuados. Se debe informar a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y se deben tomar medidas para que acudan al médico inmediatamente. Los médicos deben facilitar a los pacientes una guía de información para el paciente y una tarjeta para el paciente.

Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con ravulizumab, se recomienda que los pacientes sean vacunados de acuerdo con las directrices vigentes sobre vacunación.

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

La vacunación puede activar adicionalmente el complemento. Como consecuencia, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente. Por ello, después de la vacunación recomendada, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de la enfermedad.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunación para cada grupo de edad.

Otras infecciones sistémicas

El tratamiento con ravulizumab se debe administrar con precaución a los pacientes con infecciones sistémicas activas. Ravulizumab bloquea la activación del complemento terminal, por lo que los pacientes pueden presentar una mayor susceptibilidad a las infecciones por especies de Neisseria y bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves por especies de Neisseria (que no son Neisseria meningitidis), incluidas infecciones gonocócicas diseminadas

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de ravulizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión y reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). Interrupción del tratamiento en la HPN.

Se monitorizará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con ravulizumab para detectar los posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave, que se identificaría mediante un nivel sérico elevado de LDH (lactato deshidrogenasa) junto con una disminución repentina del tamaño del clon HPN o de la hemoglobina, o la reaparición de síntomas como fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), acontecimiento adverso vascular grave (incluida trombosis), disfagia o disfunción eréctil. Se monitorizará estrechamente a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con ravulizumab durante al menos 16 semanas para detectar hemólisis y otras reacciones. Si se producen signos y síntomas de hemólisis tras interrumpir el tratamiento, incluidos niveles elevados de LDH, se debe considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con ravulizumab.

Interrupción del tratamiento en el SHUa

No se dispone de datos específicos sobre la interrupción del tratamiento con ravulizumab. En un estudio observacional, prospectivo y a largo plazo, la interrupción del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 (eculizumab) generó una tasa de recurrencia de MAT 13,5 veces mayor y evidenció una tendencia hacia la reducción de la función renal, en comparación con los pacientes que continuaron con el tratamiento. Si es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento con ravulizumab, estos deben ser monitorizados estrechamente y de forma continua para detectar cualquier signo y síntoma de la MAT. Sin embargo, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir las complicaciones graves por la MAT.

Las complicaciones de la MAT posteriores a la interrupción del tratamiento se pueden identificar si se presenta cualquiera de lo siguiente:

-Se observan de forma simultánea al menos dos de los siguientes resultados en las pruebas analíticas: una disminución del 25 % o más en el recuento de plaquetas, en comparación con el valor basal o el valor máximo de plaquetas durante el tratamiento con ravulizumab; un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de creatinina, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab; o un aumento del 25 % o más en los niveles séricos de LDH, en comparación con el valor basal o el valor mínimo durante el tratamiento con ravulizumab (los resultados deben confirmarse con una segunda determinación). cualquiera de los siguientes síntomas de la MAT: cambio en el estado mental, crisis

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

convulsivas u otras manifestaciones extrarrenales de la MAT, tales como anomalías cardiovasculares, pericarditis, síntomas gastrointestinales/diarrea o trombosis.

Si se presentan complicaciones por la MAT luego de la interrupción del tratamiento con ravulizumab, debe considerarse la reanudación del tratamiento, comenzando con las dosis de carga y de mantenimiento

Contenido de sodio

Ultomiris 300 mg/3 ml y 1100 mg/11 ml concentrados para solución para perfusión Una vez diluido con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) solución inyectable, este medicamento contiene 0,18 g de sodio por 72 ml a la dosis máxima, equivalente a 9,1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

REACCIONES ADVERSAS:

En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de HPN y SHUa y en la experiencia poscomercialización.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y la frecuencia, utilizando la siguiente clasificación: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema Organo Clase MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Dolor abdominal, vómito, náusea, dispepsia	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, pirexia, enfermedad griposa, astenia	Escalofríos
Trastornos del sistema inmune			Hipersensibilidad ^b , Reacción anafiláctica ²
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, Nasofaringitis		Infección meningocócica ^c Infección gonocócica ^d
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales		Reacción relacionada con la infusión	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, lumbago, mialgia, espasmos musculares	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido, prurito	Urticaria

² Estimado de la experiencia posmercado

^b Hipersensibilidad incluye los términos preferidos hipersensibilidad al fármaco e hipersensibilidad.

^c La infección meningocócica incluye los términos preferentes infección meningocócica y sepsis meningocócica.

Abreviaturas: MedDRA = Diccionario Médico para Actividades regulatorias; PSUR = reporte periódico de actualización de seguridad.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Infección/sepsis meningocócicas

La vacunación reduce, pero no elimina, el riesgo de infecciones meningocócicas. En los ensayos clínicos, 3 de los 261 pacientes adultos con HPN desarrollaron infecciones/sepsis meningocócicas graves mientras recibían tratamiento con ravulizumab; los tres pacientes habían sido vacunados. Los 3 pacientes continuaron el tratamiento con ravulizumab y se recuperaron. En el estudio realizado en pacientes pediátricos con HPN, no se observaron infecciones meningocócicas entre los 13 pacientes que recibieron tratamiento con ravulizumab.

En los estudios de SHUa, no se observaron infecciones meningocócicas entre los 89 pacientes que recibieron tratamiento con ravulizumab. Consultar la sección 4.4 para obtener información sobre la prevención y el tratamiento en caso de sospecha de infección meningocócica.

En los pacientes tratados con ravulizumab, las infecciones meningocócicas se presentaron como sepsis meningocócica. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la septicemia meningocócica y se les debe recomendar que acudan al médico inmediatamente.

Inmunogenicidad

El tratamiento con cualquier proteína terapéutica puede inducir una respuesta inmunitaria. En los estudios de pacientes adultos con HPN (N = 261), en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (N = 13), y en los estudios de SHUa (N = 89) y estudio en gMG (N = 86)), sólo se han notificado 2 casos (0.45 %) con desarrollo de anticuerpos antifármaco emergentes del tratamiento con ravulizumab (1 paciente adulto con HPN y 1 paciente adulto con SHUa). Estos casos de anticuerpos antifármaco fueron de naturaleza transitoria y de título bajo y no se correlacionaron con la respuesta clínica ni con acontecimientos adversos.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

En los pacientes pediátricos con HPN (de 9 a 17 años) incluidos en el estudio de pacientes pediátricos con HPN (ALXN1210-PNH-304), el perfil de seguridad fue similar al observado en los pacientes adultos con HPN. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los pacientes pediátricos con HPN fueron dolor abdominal y nasofaringitis, que se produjeron en 2 pacientes (15,4 %).

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

En los pacientes pediátricos con evidencia de SHUa (de entre 10 meses y menos de 18 años) incluidos en el estudio ALXN1210-aHUS-312, el perfil de seguridad de ravulizumab fue similar al observado en los pacientes adultos con evidencia de SHUa. Los perfiles de seguridad en los distintos subgrupos etarios pediátricos fueron similares. Los datos de seguridad para los pacientes menores de 2 años se limitan a cuatro pacientes. La reacción adversa más frecuente notificada entre los pacientes pediátricos fue la pirexia (32,3 %).

**INTERACCIONES:
DOSIFICACION Y
GRUPO ETAREO:**

No se han realizado estudios de interacción.

La pauta posológica recomendada consiste en una dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento, administradas mediante perfusión intravenosa. Las dosis que se administrarán se basarán en el peso corporal del paciente, como se muestra en la Tabla 1. Para pacientes adultos (≥ 18 años), las dosis de mantenimiento se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga. Se permiten desviaciones ocasionales de la pauta posológica de ± 7 días con respecto al día de perfusión programado (excepto para la primera dosis de mantenimiento de ravulizumab), pero la siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con la pauta inicialmente programada).

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

En el caso de pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab y, a continuación, las dosis de mantenimiento se administrarán una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.

La HPN es una enfermedad crónica y se recomienda utilizar el tratamiento con ravulizumab de por vida, a menos que la interrupción de ravulizumab esté clínicamente indicada.

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab para resolver las manifestaciones de microangiopatía trombótica (MAT) se debe administrar durante un mínimo de 6 meses; después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso. Es posible que los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de MAT, según lo determine el profesional sanitario responsable (o según indicación clínica), necesiten tratamiento crónico.

NORMA

FARMACOLOGICA:

17.9.0.0.N20

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, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques.

El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia de este las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo con 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:

CONDICIONES DE

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperaturas entre 2°C y 8°C.

Estabilidad en uso: Dilución con NaCl al 0,9% para una concentración de 50mg/mL 24 horas a una temperatura entre 2 °C y 8°C y hasta 4 horas a menos de 25°C.

EXPEDIENTE No.:

20224196

RADICACIÓN No.:

20221038475

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase (Vial de Vidrio tipo I) allegados mediante Radicado No. 20221038475 del 29/03/2022 y de material de empaque (Caja plegadiza) allegados mediante alcance con No. 20241179117 del 17/07/2024, los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

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

RESOLUCIÓN No. 2024045763 DE 7 de Octubre de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico 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 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR el Inserto e IPP basado en el SMPC nov. 2021 versión: 2 de mayo 2023 allegado mediante radicado No. 20241179117 del 17/07/2024.

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales del producto en el material de envase Vidrio tipo I almacenado a Temperaturas entre 2°C y 8°C soportando 18 meses. 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 y la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR El plan gestión de riesgo (**PGR**) versión 3.1, allegado mediante radicado No. 20231132588 del 19 de mayo de 2023. Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

ARTÍCULO SEPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente Resolución al representante legal y/o apoderado del titular, advirtiéndole que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia 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. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 7 de Octubre de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: lleont, Técnico: fqinteroJ Revisó: aforeroe