

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

RESOLUCIÓN No. 2024057119 DE 13 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20221183043 del 17/08/2022, el señor José Alejandro Castaño Ospina, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en RIONEGRO - ANTIOQUIA. Solicita concesión del Registro Sanitario para el producto BRIDELT® 10 mg Tabletas recubiertas, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de la sociedad a la que representa.

Que mediante radicado No. 20241077540 del 02/04/2024, el interesado presentó como anexo al expediente estudios de estabilidad del producto.

Que mediante Auto No. 2024005764 del 15/04/2024, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cumplimiento de los siguientes requerimientos: Información farmacológica-Inserto, BPM, proceso de fabricación, impurezas elementales, estabilidades, artes de material de envase y empaque, autorización fabricante, CVL.

Que mediante radicado No. 20241148822 del 17/06/2024, el señor José Alejandro Castaño Ospina, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad LABORATORIOS DELTA S.A.S presentó respuesta al auto de requerimiento.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20221183043 del 17/08/2022, anexo al expediente radicado No 20241077540 del 02/04/2024 y radicado No. 20241148822 del 17/06/2024 respuesta de auto, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. NCF/2313/001/CAT del 26/10/2022 expedido por la autoridad sanitaria competente de Cataluña- España, avala que el establecimiento KERN PHARMA, SL con domicilio en Venus, 72. Poligon Industrial Colon II. 08228 Terrassa (Barcelona) España, se encuentra autorizado para fabricar medicamentos de uso humano de tipo productos farmacéuticos no estériles – solidos: tabletas recubiertas. Documento vigente hasta 26/10/2025.

Que mediante resolución No 2024015810 del 10/04/2024, se concedió certificado de Buenas Prácticas de Manufactura, LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en Bodega No. 150, Zona Franca de Rionegro, Vereda Chachafruto Rionegro – Antioquia, para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, des estuchado, colocación y/o retiro de stickers, insertos y material de dosificación (jeringas, cucharas, copas medidores o similares) de medicamentos estériles y no estériles, en todas las formas farmacéuticas que requieren o no requieren áreas especiales de manufactura y que no requieren cadena de frio. Documento vigente hasta 06/05/2027.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca BRIDELT® cuyo titular es la sociedad LABORATORIOS DELTA S.A.S, la marca es de carácter Mixta, y se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 16/12/2032.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado No. 20241148822 del 17/06/2024 (folios 107-180), cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad acelerada fueron realizados en 02 lotes a escala industrial fabricados por el establecimiento KERN PHARMA, SL. con domicilio Venus, 72. Poligon Industrial Colon II. 08228 Terrassa (Barcelona) España, y material de envase blíster PVC/PVD/ALU Blanco opaco, con frecuencia de tiempos 0, 1, 2, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura (40°C +/- 2°C) y humedad (75% HR +/- 5 % HR).

Los estudios de estabilidad natural fueron realizados en 02 lotes a escala industrial fabricados por el establecimiento KERN PHARMA, SL. con domicilio en Venus, 72. Poligon Industrial Colon II. 08228 Terrassa (Barcelona) España, y material de envase blíster PVC/PVD/ALU banco opaco, con frecuencia de tiempos de análisis 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 y 48 meses, bajo condiciones de temperatura (30°C +/- 2°C) y humedad (75% +/-

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

RESOLUCIÓN No. 2024057119 DE 13 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

5% HR), los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de cuarenta y ocho (48) meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% HR.

Que los artes de material de envase y empaque: Foil aluminio y estuches allegados mediante radicado No. 20241148822 del 17/06/2024 (folios 182-183), cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el inserto el inserto versión 01, allegado mediante radicado No 20241148822 del 17/06/2024 (folios 184-185) corresponde con la información aprobada en Acta 18 de 2019 SEM numeral 3.1.13.9 que unifico la Información Farmacológica del producto. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 7.9.0.0N60 y el Acta de Comisión Revisora No. 18 de 2019 SEM numeral 3.1.13.9 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO. - Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: BRIDELT® 10 mg Tabletas Recubiertas
REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA 2024M-0021682**
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR: LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en Bodega No. 150, Zona Franca de Ríonegro, Vereda Chachafruto Ríonegro - Antioquia
FABRICANTE: KERN PHARMA, S.L. con domicilio en Venus, 72. Poligon Industrial Colon II. 08228 Terrassa (Barcelona) España
IMPORTADOR: LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en Bodega No. 150, Zona Franca de Ríonegro, Vereda Chachafruto RÍONEGRO – ANTIOQUIA
ACONDICIONADOR: LABORATORIOS DELTA S.A.S. con domicilio en Bodega No. 150, Zona Franca de Ríonegro, Vereda Chachafruto Ríonegro - Antioquia
CONDICION DE VENTA: Con Formula Facultativa.
FORMA FARMACEUTICA: Tableta Recubierta.
VIA ADMINISTRACIÓN: Oral.
PRINCIPIO ACTIVO. Cada tableta recubierta contine 10 mg de Ambrisentan
PRESENTACIÓN
COMERCIAL: Caja Plegadiza por 30 Tabletas Recubierta contiene 3 Blíster PVC/PVDC/ALU blanco opaco/aluminio por 10 tabletas cada una.

INDICACIONES: Está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como Grupo 1, clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación.

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.

CONTRAINDICACIONES Y

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

RESOLUCIÓN No. 2024057119 DE 13 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ADVERTENCIAS:

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos.
Embarazo.
Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
Lactancia materna.
Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis).
Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (ver secciones 4.2 y 4.4).
Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS.

No se ha establecido la eficacia de ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadio grave de la enfermedad (p. ej. epoprostenol).

Función hepática.

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisentan. Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN .

Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con ambrisentan.

En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con ambrisentan, una vez se hayan resuelto las anormalidades en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. Las disminuciones medias desde los valores basales (que van desde 0,9 hasta 1,2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos abiertos en fase 3 pivotales. En el período posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos.

No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica.

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

RESOLUCIÓN No. 2024057119 DE 13 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con ambrisentan. La incidencia de anemia se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 15%), en comparación con la incidencia de anemia cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (7% y 11%, respectivamente).

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que puede ocurrir con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo.

Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada.

Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan. La incidencia de edema periférico se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 45%), en comparación con la incidencia de edema periférico cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (38% y 28%, respectivamente). La ocurrencia de edema periférico fue mayor dentro del primer mes tras el inicio del tratamiento.

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Uso concomitante con otros medicamentos

Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y

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

RESOLUCIÓN No. 2024057119 DE 13 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan.

Embarazo

Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo. Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.

Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas.

Lactancia materna

Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman ambrisentan.

Fertilidad masculina

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo ambrisentan. Aunque en el estudio ARIES-E no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones

adversas de ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

OBSERVACIONES:

Medicamento Esencial.

Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote.

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 con 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 la normatividad Vigente.

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 ÚTIL:
CONDICIONES DE**

Cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de fabricación

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

RESOLUCIÓN No. 2024057119 DE 13 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase y empaque original
EXPEDIENTE No.: 20235642
RADICACIÓN No.: 20221183043

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase blíster PVC/PVDC/ALU blanco opaco/aluminio y de empaque: Caja Plegadiza, allegados mediante el radicado No. 20241148822 del 17/06/2024 (folios 182-183), para la presentación comercial aprobada, en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR el Inserto 01, allegado mediante radicado No 20241148822 del 17/06/2024 (folios 184-185).

ARTÍCULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución se soportó con estudios naturales en 02 lotes a escala industrial hasta el mes 48 en condiciones de humedad y temperatura ($75\% \pm 5\%HR$ y $30^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$), con estudios acelerados por 06 meses bajo condiciones de humedad y temperatura ($75\% \pm 5\%HR$ y $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$). El interesado que debe continuar con los estudios de estabilidad (On-going) como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de acuerdo con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016 en los plazos establecidos en su artículo 10.

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

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 13 de Diciembre de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTORA TÉCNICA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: abermudezd Revisó: dsandovalp