

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20201216775 del 19/11/2020, la Señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad importadora, solicita concesión del Registro Sanitario para el producto TACROLIMUS 5 mg CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de la sociedad SANDOZ GMBH con domicilio en AUSTRIA.

Que mediante escrito No. 20241310424 de 29/11/2024, la Señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad importadora SANDOZ GmbH con domicilio en AUSTRIA, radica anexo al expediente allegando el inserto y resumen de información farmacológica conforme a la solicitud del instituto vía correo electrónico con fecha del 27/11/2024, donde se solicita que se ajuste con el acta No. 14 de 2022 SEM, numeral 3.1.9.4.

Que mediante Auto No. 2022006103 del 26 de julio de 2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: Producto, Fabricación: planta de fabricación responsable de realizar el proceso de envasado en cápsulas duras, certificado de BPM para el fabricante del granel, envasador, fabricante del producto terminado vigente y emitido por la autoridad sanitaria, la formula con la composición de la capsula en cantidades por mg para cada unidad, componentes del esmalte de laca en etanol; descripción de las presentaciones, el color del material del blister y cantidad de Tabletas por Blister, IUM aprobado para cada presentación, disolventes residuales Clase I, II y III, Metodología y Validación y disponibilidad de estándares CRS; Artes de las cajas plegadizas e inserto, contrato de acondicionamiento y autorización de representación vigente y autorización para importar a NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Que mediante escrito No. 20231112069 del 28/04/2023, la Señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad importadora, presentó respuesta al auto antes mencionado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20201216775 del 19/11/2020, el anexo al expediente radicado con el número 20241310424 de 29/11/2024 y como respuesta al auto radicado No. 20231112069 del 28/04/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante escrito No. 20231112069 del 28/04/2023 la Señora Ximena Margarita Forero Velásquez, actuando en calidad de representante legal de la sociedad importadora, presentó respuesta satisfactoria en cuanto al cumplimiento de los requerimientos relacionados con: Producto, Fabricación: planta de fabricación responsable de realizar el proceso de envasado en cápsulas duras, certificado de BPM para el fabricante del granel, envasador, fabricante del producto terminado vigente y emitido por la autoridad sanitaria, la formula con la composición de la capsula en cantidades por mg para cada unidad, componentes del esmalte de laca en etanol; descripción de las presentaciones, el color del material del blister y cantidad de Tabletas por Blister, IUM aprobado para cada presentación, disolventes residuales Clase I, II y III, Metodología y Validación y disponibilidad de estándares CRS; Artes de las cajas plegadizas e inserto, contrato de acondicionamiento y autorización de representación vigente y autorización para importar a NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Que, mediante respuesta al auto en el ítem del requerimiento de descripción de las presentaciones, el interesado indica que se solicita la autorización de comercialización de la presentación de caja por 50 capsulas de liberación prolongada, únicamente.

Que SANDOZ GMBH, autoriza a Novartis de Colombia S.A., como importador, distribuidor y comercializador del producto TACROLIMUS 5 mg CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA en Colombia, mediante documento de la respuesta al auto (Folio 170).

Que las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante Lek Pharmaceuticals d.d. con domicilio en Perzonalj 47, Prevalje, 2391, Slovenia, GPS: 46.541309, 14.905998, fueron emitidas por “Agency For Medicinal Products And Medical Devices Of The Republic Of Slovenia”, mediante certificado No. 401-17/2024-3 de 2024-10-02 con

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

vigencia hasta el 2027-10-02, para la fabricación de medicamentos no estériles en forma farmacéutica cápsulas duras.

Que las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante Lek Pharmaceuticals d.d. con domicilio en Trimlini 2d, Lendava/lendva, 9220, Slovenia, GPS: 46.547962, 16.451186, fueron emitidas por “Agency For Medicinal Products And Medical Devices Of The Republic Of Slovenia”, mediante certificado No. 450-12/2024-4 de 2024-02-20 con vigencia hasta el 2027-02-20, para el acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario del productos no estériles en forma farmacéutica cápsulas de gelatina dura.

Que mediante Resolución No. 2024042664 del 16/09/2024, el INVIMA concedió certificación de BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA FARMACÉUTICA a SERVICEUTICOS LTDA, con DOMICILIO en carrera 60 No. 22-50 en BOGOTA D.C., con vigencia hasta el 21/10/2027 con la cual certifica las áreas para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, colocación de sticker y/o inserto y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles, con base en principios activos que requieren áreas especiales de manufactura, comunes, que requieren y no requieren cadena de frio en todas las formas farmacéuticas.

Que mediante concepto emitido en el Acta No. 14 DE 2021 de la SEM, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto Tacrolimus 5mg capsula dura de liberación prolongada fabricado por Lek Pharmaceuticals, Eslovenia frente al producto de la referencia Advagraf (Tacrolimus 5mg capsula dura de liberación prolongada) de Astellas Pharma.

Que la información farmacológica (Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias) del Inserto, allegado mediante radicado No. 20241310424 de 29/11/2024, para la presentación comercial solicitada, se ajusta al concepto emitido por la Sala Especializada de la Comisión Revisora mediante Acta No. 14 de 2022 SEM, numeral 3.1.9.4., y cumplen con lo dispuesto en el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, por tal razón será aprobado en el presente acto administrativo.

Que los artes de los materiales de envase y empaque (blíster, caja plegadiza) para la presentación comercial allegado mediante radicado 20231112069 del 28/04/2023, cumplen con lo dispuesto en el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, por tal razón será aprobada en el presente acto administrativo.

Que, con base en las directrices de la OMS sobre pruebas de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos terminados y en base a los resultados de los análisis presentados, se establece una vida útil de 3 años para las cápsulas duras de liberación prolongada de Tacrolimus 5 mg.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 18.4.0.0.N10, Acta 67 de 2012 numeral 3.2.8, Acta No. 14 de 2022 SEM, numeral 3.1.9.4., y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO.- Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: TACROLIMUS 5 mg CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021678

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR(ES): SANDOZ GMBH con domicilio en Biochemiestrasse 10; 6250, Kundl, AUSTRIA

FABRICANTE(S): Granel: LEK PHARMACEUTICALS d.d. con domicilio en Perzonalni 47, Prevalje, 2391, Slovenia, GPS: 46.541309, 14.905998.

Producto Terminado: LEK PHARMACEUTICALS d.d. con domicilio en Trimlini 2d, Lendava/lendva, 9220, Slovenia, GPS: 46.547962, 16.451186.

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

IMPORTADOR(ES):	NOVARTIS DE COLOMBIA S.A. con domicilio en la Calle 93b #16-31 de BOGOTA - D.C.
ACONDICIONADOR(ES):	SERVICEUTICOS LTDA con domicilio en la carrera 60 No. 22-50 en BOGOTA - D.C.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	CAPSULA DURA DE LIBERACIÓN PROLONGADA.
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIO ACTIVO:	CADA CAPSULA DURA DE LIBERACION PROLONGADA contiene: TACROLIMUS MONOHIDRATO 5,112 mg equivalente a TACROLIMUS 5 mg.
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CAJA X 50 CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN BLÍSTER PVC/PVDC – ALUMINIO + 1.5 g DESECANTE EN BOLSA DE ALUMINIO.
INDICACIONES:	PROFILAXIS DEL RECHAZO DE ÓRGANOS EN PACIENTES QUE RECIBIERON TRANSPLANTE ALOGÉNICO DE RIÑÓN, HÍGADO O CORAZÓN. TRATAMIENTO DEL RECHAZO DE ALOINJERTO RESISTENTE A TERAPIA CON OTROS MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES.
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 ADVERTENCIAS:	<p>NUEVAS CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD AL TACROLIMUS O A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES. HIPERSENSIBILIDAD A OTROS MACROLIDOS. NUEVAS PRECAUCIONES O ADVERTENCIAS ERRORES DE MEDICACIÓN</p> <p>SE HAN PRODUCIDO ERRORES DE MEDICACIÓN CONSISTENTES EN CAMBIOS INVOLUNTARIOS, ACCIDENTALES O NO SUPERVISADOS ENTRE LAS FORMULACIONES DE TACROLIMUS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y DE LIBERACIÓN PROLONGADA QUE HAN PROVOCADO REACCIONES ADVERSAS GRAVES (INCLUSO EL RECHAZO DEL INJERTO) Y OTRAS REACCIONES ADVERSAS POSIBLEMENTE DERIVADAS DE UNA EXPOSICIÓN EXCESIVA O SUBÓPTIMA AL TACROLIMUS. LOS PACIENTES DEBEN RECIBIR UNA ÚNICA FORMULACIÓN DE TACROLIMUS, CON EL ESQUEMA POSOLÓGICO DIARIO CORRESPONDIENTE, Y LOS CAMBIOS DE FORMULACIÓN O DE ESQUEMA SOLO DEBEN HACERSE BAJO LA ESTRECHA SUPERVISIÓN DE UN ESPECIALISTA EN TRASPLANTES.</p> <p>DADA LA ESCASEZ DE LOS DATOS DE SEGURIDAD Y/O EFICACIA DISPONIBLES, NO ESTÁ RECOMENDADO EL USO DE TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN NIÑOS MENORES DE 18 AÑOS.</p> <p>AÚN NO SE DISPONE DE DATOS CLÍNICOS SOBRE EL USO DE LA FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN EL TRATAMIENTO DEL RECHAZO DE ALOINJERTOS RESISTENTE AL TRATAMIENTO CON OTROS INMUNODEPRESORES EN PACIENTES ADULTOS.</p>

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

AÚN NO SE DISPONE DE DATOS CLÍNICOS SOBRE EL USO DE TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA EN LA PROFILAXIS DEL RECHAZO DEL TRASPLANTE EN ADULTOS RECEPTORES DE UN ALOINJERTO CARDÍACO.

DURANTE EL PERÍODO POSTRASPLANTE INMEDIATO, SE DEBEN VIGILAR EN FORMA RUTINARIA LOS SIGUIENTES PARÁMETROS: PRESIÓN ARTERIAL, ECG, ESTADO NEUROLÓGICO Y VISUAL, GLUCEMIA EN AYUNAS, ELECTRÓLITOS (SOBRE TODO EL POTASIO), PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y RENAL, PARÁMETROS HEMÁTICOS Y DE COAGULACIÓN Y VALORES DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.

SI SE OBSERVAN CAMBIOS DE INTERÉS CLÍNICO, DEBE CONSIDERARSE LA CONVENIENCIA DE AJUSTAR EL ESQUEMA INMUNODEPRESOR.

USO CON INHIBIDORES E INDUCTORES DE LA CYP3A4

CUANDO SE COADMINISTRE TACROLIMUS CON FÁRMACOS CAPACES DE CAUSAR INTERACCIONES, EN ESPECIAL CON INHIBIDORES POTENTES DE LA CYP3A4 (P. EJ., TELAPREVIR, BOCEPREVIR, RITONAVIR, KETOCONAZOL, VORICONAZOL, ITRACONAZOL, TELITROMICINA O CLARITROMICINA) O INDUCTORES DE LA CYP3A4 (P. EJ., RIFAMPICINA O RIFABUTINA), DEBEN VIGILARSE LAS CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS DEL TACROLIMUS PARA AJUSTAR SU DOSIS SI CORRESPONDE A FIN DE MANTENER UNA EXPOSICIÓN SIMILAR AL TACROLIMUS. ES ALTAMENTE RECOMIENDA LA MONITORIZACIÓN TEMPRANA Y CONTINUA DE LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE TACROLIMUS DURANTE LOS PRIMEROS DÍAS DE LA COADMINISTRACIÓN, ASÍ COMO LA MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL, LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT CON ECG Y OTROS EFECTOS SECUNDARIOS CUANDO SE COADMINISTRA CON INHIBIDORES DEL CYP3A4).

LOS PACIENTES TRATADOS CON TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA DEBEN ABSTENERSE DE CONSUMIR PRODUCTOS DE FITOTERAPIA QUE CONTENGAN HIPÉRICO (HIERBA DE SAN JUAN, HYPERICUM PERFORATUM) U OTROS PRODUCTOS DE FITOTERAPIA, DEBIDO A LA POSIBILIDAD DE QUE SE PRODUZCAN INTERACCIONES QUE DEN LUGAR A UNA DISMINUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS DEL TACROLIMUS Y DE SU EFECTO CLÍNICO, O A UN AUMENTO DE DICHAS CONCENTRACIONES Y DEL RIESGO DE TOXICIDAD POR TACROLIMUS.

USO EN PACIENTES QUE RECIBEN CICLOSPORINA

DEBE EVITARSE LA COADMINISTRACIÓN DE CICLOSPORINA Y TACROLIMUS Y DEBE TENERSE PRECAUCIÓN CUANDO SE ADMINISTRE TACROLIMUS A PACIENTES QUE HAYAN ESTADO TOMANDO CICLOSPORINA.

HIPERPOTASEMIA

SE HAN INFORMADO CASOS DE HIPERPOTASEMIA CON EL USO DE TACROLIMUS. DEBEN VIGILARSE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE POTASIO Y DEBE EVITARSE EL USO SIMULTÁNEO DE DIURÉTICOS AHORRADORES DE POTASIO Y EL CONSUMO ABUNDANTE DE POTASIO.

NEFROTOXICIDAD

EL TACROLIMUS PUEDE OCASIONAR DISFUNCIÓN RENAL EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO TRASPLANTE DEBIDO A SU EFECTO VASOCONSTRICCIÓN EN LOS VASOS SANGUÍNEOS RENALES. LA DISFUNCIÓN RENAL AGUDA, QUE SUELE SER REVERSIBLE, PUEDE CAUSAR CONCENTRACIONES ALTAS DE CREATININA SÉRICA,

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

HIPERPOTASEMIA, DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN DE UREA E HIPERURICEMIA. LOS PACIENTES CON DISFUNCIÓN RENAL DEBEN VIGILARSE ATENTAMENTE, YA QUE PUEDE SER NECESARIO DISMINUIR LA DOSIS O SUSPENDER TRANSITORIAMENTE LA ADMINISTRACIÓN DE TACROLIMUS. CUANDO LA DISFUNCIÓN RENAL AGUDA NO SE CONTROLA EFICAZMENTE PUEDE VOLVERSE DISFUNCIÓN RENAL CRÓNICA, CARACTERIZADA POR UNA DISFUNCIÓN RENAL PROGRESIVA, AUMENTO DE LA UREA EN LA SANGRE Y PROTEINURIA.

LA COADMINISTRACIÓN DEL TACROLIMUS CON CIERTOS FÁRMACOS DE EFECTOS NEFROTÓXICOS O NEUROTÓXICOS CONOCIDOS PUEDE AUMENTAR EL RIESGO DE APARICIÓN DE TALES EFECTOS.

VACUNAS

LOS INMUNODEPRESORES PUEDEN AFECTAR LA REACCIÓN A LAS VACUNAS. DURANTE EL TRATAMIENTO CON TACROLIMUS, LA VACUNACIÓN PODRÍA SER MENOS EFICAZ. SE DEBE EVITAR EL USO DE VACUNAS DE ORGANISMOS VIVOS ATENUADOS.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

SE HAN COMUNICADO CASOS DE PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL EN PACIENTES TRATADOS CON TACROLIMUS.

DEBIDO A QUE LA PERFORACIÓN GASTROINTESTINAL ES UN EVENTO MÉDICO IMPORTANTE CAPAZ DE PROVOCAR UNA SITUACIÓN GRAVE O POTENCIALMENTE MORTAL, UNA VEZ QUE APAREZCAN SÍNTOMAS O SIGNOS SOSPECHOSOS DEBE CONTEMPLARSE LA INSTAURACIÓN INMEDIATA DE LOS TRATAMIENTOS PERTINENTES.

LAS CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS DEL TACROLIMUS PUEDEN CAMBIAR SIGNIFICATIVAMENTE DURANTE LOS EPISODIOS DE DIARREA, POR LO CUAL SE RECOMIENDA UNA MAYOR VIGILANCIA DE LAS CONCENTRACIONES DE TACROLIMUS DURANTE TALES EPISODIOS.

TRASTORNOS CARDÍACOS

EN PACIENTES TRATADOS CON PROGRAF SE HAN OBSERVADO CASOS POCO FRECUENTES DE HIPERTROFIA VENTRICULAR O DE HIPERTROFIA SEPTAL (NOTIFICADOS COMO MIOCARDIOPATÍAS) QUE PODRÍAN APARECER TAMBIÉN CON TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. EN SU MAYORÍA SE TRATÓ DE CASOS REVERSIBLES QUE SE PRODUJERON CON CONCENTRACIONES SANGUÍNEAS VALLE DE TACROLIMUS MUY SUPERIORES A LAS CONCENTRACIONES MÁXIMAS RECOMENDADAS. SE HA OBSERVADO QUE LA PREEXISTENCIA DE CARDIOPATÍAS, EL USO DE CORTICOSTEROIDES, LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, LA DISFUNCIÓN RENAL O HEPÁTICA, LAS INFECCIONES, LA SOBRECARGA DE LÍQUIDOS Y EL EDEMA SON FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE APARICIÓN DE ESTOS TRASTORNOS CLÍNICOS. POR LO TANTO, LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO SOMETIDOS A UNA INMUNODEPRESIÓN IMPORTANTE DEBEN SER SUPERVISADOS CON TÉCNICAS COMO LA ECOCARDIOGRAFÍA O EL ECG ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE (POR EJEMPLO, PRIMERO A LOS 3 MESES Y DESPUÉS A LOS 9-12 MESES). EN CASO DE OBSERVARSE ANOMALÍAS, DEBE CONTEMPLARSE LA CONVENIENCIA DE REDUCIR LA DOSIS DE TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA O DE CAMBIAR EL TRATAMIENTO A OTRO INMUNODEPRESOR.

EL TACROLIMUS PUEDE PROLONGAR EL INTERVALO QT Y CAUSAR TAQUICARDIA VENTRICULAR HELICOIDAL (TORSADES DE POINTES). DEBE TENERSE PRECAUCIÓN EN LOS PACIENTES QUE PRESENTEN FACTORES

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

DE RIESGO DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT, COMO POR EJEMPLO AQUELLOS CON ANTECEDENTES PERSONALES O FAMILIARES DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT, INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA, BRADIARRITMIAS Y DESEQUILIBRIOS ELECTROLÍTICOS. TAMBIÉN DEBE TENERSE PRECAUCIÓN EN LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO O SOSPECHA DE SÍNDROME CONGÉNITO DE QT PROLONGADO O DE PROLONGACIÓN ADQUIRIDA DEL QT, ASÍ COMO EN LOS PACIENTES QUE ESTÉN RECIBIENDO TRATAMIENTOS CONCOMITANTES CONOCIDOS POR PROLONGAR EL INTERVALO QT, POR INDUCIR DESEQUILIBRIOS ELECTROLÍTICOS O POR AUMENTAR LA EXPOSICIÓN AL TACROLIMUS.

TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS Y NEOPLASIAS MALIGNAS EN PACIENTES TRATADOS CON TACROLIMUS SE HA DESCRITO LA APARICIÓN DE TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS AL VIRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV). LA COADMINISTRACIÓN DE CIERTOS INMUNODEPRESORES, COMO POR EJEMPLO LOS ANTICUERPOS ANTILINFOCÍTICOS (TALES COMO EL BASILIXIMAB O EL DACLIZUMAB), AUMENTA EL RIESGO DE APARICIÓN DE TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS ASOCIADOS AL EBV. SE HA DESCRITO QUE LOS PACIENTES QUE NO PRESENTAN EL ANTÍGENO DE LA CÁPSIDE VIRAL (VCA) DEL EBV CORREN MÁS RIESGO DE DESARROLLAR TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS, POR LO QUE EN ESTE GRUPO DE PACIENTES DEBE DETERMINARSE LA PRESENCIA O AUSENCIA DEL VCA DEL EBV ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA. SE RECOMIENDA UNA VIGILANCIA ESTRECHA MEDIANTE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (RCP) PARA EL EBV DURANTE EL TRATAMIENTO. LA POSITIVIDAD AL EBV POR RCP PUEDE PERSISTIR POR VARIOS MESES Y NO ES, POR SÍ MISMA, INDICATIVA DE LA EXISTENCIA DE UN LINFOMA O UN TRASTORNO LINFOPROLIFERATIVO. COMO SUCEDE CON OTROS INMUNODEPRESORES POTENTES, SE DESCONOCE CUÁL ES EL RIESGO DE APARICIÓN DE NEOPLASIAS MALIGNAS SECUNDARIAS. COMO SUCEDE CON OTROS INMUNODEPRESORES, DEBIDO AL RIESGO DE APARICIÓN DE CAMBIOS CUTÁNEOS MALIGNOS, DEBE RESTRINGIRSE LA EXPOSICIÓN A LA LUZ SOLAR Y A LA LUZ ULTRAVIOLETA MEDIANTE EL USO DE ROPA PROTECTORA Y DE PROTECTORES SOLARES CON UN FACTOR DE PROTECCIÓN ELEVADO.

INFECCIONES

LOS PACIENTES TRATADOS CON INMUNODEPRESORES, ENTRE ELLOS TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, CORREN MÁS RIESGO DE CONTRAER INFECCIONES OPORTUNISTAS (BACTERIANAS, FÚNGICAS, VIRALES Y PROTOZOARIAS), ENTRE LAS CUALES FIGURAN LA NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIRUS BK Y LA LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP) ASOCIADA AL VIRUS JC. ESTAS INFECCIONES SE DEBEN A MENUDO A UN ELEVADO GRADO TOTAL DE INMUNODEPRESIÓN Y PUEDEN PROVOCAR PROBLEMAS MÉDICOS GRAVES O MORTALES QUE LOS MEDICOS DEBEN TENER EN CUENTA AL EFECTUAR EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LOS PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS QUE PRESENTEN DETERIORO DEL FUNCIONAMIENTO RENAL O SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS.

NEUROTOXICIDAD

EN PACIENTES TRATADOS CON TACROLIMUS SE HAN DESCRITO CASOS

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

DE APARICIÓN DEL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE (SEPR). SI UN PACIENTE TRATADO CON TACROLIMUS PRESENTA SÍNTOMAS INDICADORES DE SEPR (P. EJ., DOLOR DE CABEZA, ALTERACIÓN DEL ESTADO MENTAL, CONVULSIONES O ALTERACIONES VISUALES), DEBERÁ HACERSE UN ESTUDIO RADIOLÓGICO (P. EJ., UNA RESONANCIA MAGNÉTICA).

SI SE DIAGNOSTICA EL SEPR, SE ACONSEJA INSTAURAR MEDIDAS SUFICIENTES DE CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DE LAS CONVULSIONES, ASÍ COMO SUSPENDER DE INMEDIATO LA ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA DE TACROLIMUS. LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES SE RECUPERA POR COMPLETO UNA VEZ TOMADAS LAS MEDIDAS PERTINENTES.

TRASTORNOS OCULARES:

SE HAN NOTIFICADO TRASTORNOS OCULARES, EN OCASIONES CON PROGRESIÓN A PÉRDIDA DE LA VISIÓN, EN PACIENTES TRATADOS CON TACROLIMUS. EN ALGUNOS CASOS SE HA NOTIFICADO SU RESOLUCIÓN AL CAMBIAR A OTRO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR. SE DEBE ADVERTIR A LOS PACIENTES QUE COMUNIQUEN LA APARICIÓN DE CAMBIOS DE AGUDEZA VISUAL, CAMBIOS EN LA VISIÓN DE LOS COLORES, VISIÓN BORROSA O DEFECTOS DEL CAMPO VISUAL; EN TODOS ESTOS CASOS SE RECOMIENDA UNA EVALUACIÓN INMEDIATA, CON DERIVACIÓN AL OFTALMÓLOGO SI PROCEDE.

ERITROBLASTOPENIA

EN PACIENTES TRATADOS CON TACROLIMUS SE HAN NOTIFICADO CASOS DE ERITROBLASTOPENIA. TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN FACTORES DE RIESGO PARA ELLA, COMO POR EJEMPLO INFECCIÓN POR EL PARVOVIRUS B19, ENFERMEDADES SUBYACENTES O TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON MEDICAMENTOS ASOCIADOS A LA ERITROBLASTOPENIA.

POBLACIONES ESPECIALES

LA EXPERIENCIA EN PACIENTES DE RAZA DIFERENTE A LA BLANCA Y EN PACIENTES CON RIESGO INMUNITARIO ELEVADO (P. EJ., PACIENTES RETRASPLANTADOS O CON ALTO PORCENTAJE DE ANTICUERPOS ANTI-HLA) ES ESCASA.

EN LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA GRAVE PUEDE SER NECESARIO REDUCIR LA DOSIS.

EXCIPIENTES

TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA CONTIENE LACTOSA. LOS PACIENTES CON PROBLEMAS HEREDITARIOS RAROS DE INTOLERANCIA A LA GALACTOSA, INSUFICIENCIA DE LACTASA DE LOS LAPONES O MALABSORCIÓN DE GLUCOSAGALACTOSA NO DEBEN TOMAR ESTE MEDICAMENTO. LA TINTA QUE SE EMPLEA PARA LAS LEYENDAS MARCADAS EN LAS CÁPSULAS DE TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA CONTIENE LECITINA DE SOYA. EN LOS PACIENTES HIPERSENSIBLES AL MANÍ O A LA SOYA, EL RIESGO Y LA GRAVEDAD DE TAL HIPERSENSIBILIDAD DEBERÁN SOPESARSE FRENTE AL BENEFICIO QUE CONLLEVE EL USO DE TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

EMBARAZO

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

LOS DATOS OBTENIDOS EN SERES HUMANOS INDICAN QUE EL TACROLIMUS ATRAVIESA LA PLACENTA Y LOS NIÑOS POR NACER QUE ESTÁN EXPUESTOS AL TACROLIMUS EN EL ÚTERO PUEDEN ESTAR EN RIESGO DE NACER PREMATURAMENTE, PRESENTAR DEFECTOS CONGÉNITOS, TENER UN BAJO PESO AL NACER Y TENER SUFRIMIENTO FETAL. EL USO DE TACROLIMUS DURANTE EL EMBARAZO SE HA ASOCIADO A PARTOS PREMATUROS, HIPERPOTASEMIA NEONATAL Y DISFUNCIÓN RENAL. SIN EMBARGO, SE HAN DESCRITO CASOS DE ABORTO ESPONTÁNEO.

EL TACROLIMUS PUEDE AUMENTAR LA HIPERGLUCEMIA EN LAS EMBARAZADAS QUE PADECEN DIABETES (INCLUIDA LA DIABETES GESTACIONAL). DEBE VIGILARSE CON REGULARIDAD LA GLUCEMIA DE LA MADRE. EL TACROLIMUS PUEDE EMPEORAR LA HIPERTENSIÓN EN LAS EMBARAZADAS Y AUMENTAR LA PREECLAMPSIA. DEBE VIGILARSE Y REGULARSE LA PRESIÓN ARTERIAL. LAS MUJERES Y LOS HOMBRES CAPACES DE TENER HIJOS DEBEN PENSAR EN LA POSIBILIDAD DE USAR ANTICONCEPTIVOS ADECUADOS ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON TACROLIMUS.

EL TRATAMIENTO CON TACROLIMUS DE MUJERES EMBARAZADAS DEBE CONSIDERARSE CUANDO NO HAYA OPCIONES MÁS SEGURAS Y LOS BENEFICIOS PREVISTOS JUSTIFIQUEN EL POSIBLE RIESGO QUE CONLLEVA PARA EL FETO. EN CASO DE EXPOSICIÓN EN EL ÚTERO, SE RECOMIENDA VIGILAR AL RECIÉN NACIDO PARA DESCARTAR POSIBLES EVENTOS ADVERSOS DERIVADOS DEL TACROLIMUS (SOBRE TODO LOS DE TIPO RENAL). EXISTE RIESGO DE PARTO PREMATURO (< 37 SEMANAS), QUE SE OBSERVÓ CON UNA INCIDENCIA DE 66 DE 123 NACIMIENTOS, ES DECIR, 53.7% (AUNQUE LOS DATOS INDICAN QUE LA MAYORÍA DE LOS RECIÉN NACIDOS TENÍAN UN PESO NORMAL PARA SU EDAD GESTACIONAL), Y DE HIPERPOTASEMIA EN EL RECIÉN NACIDO (QUE SE OBSERVÓ CON UNA INCIDENCIA DE 8 DE 111 RECIÉN NACIDOS, ES DECIR 7.2%) Y QUE SE NORMALIZA DE FORMA ESPONTÁNEA.

EN RATAS Y CONEJOS, EL TACROLIMUS CAUSÓ TOXICIDAD EMBRIOFETAL EN DOSIS QUE DIERON LUGAR A TOXICIDAD EN LAS MADRES.

LACTANCIA

SEGÚN LOS INFORMES, EL TACROLIMUS SE EXCRETA EN LA LECHE MATERNA HUMANA. NO SE HAN EVALUADO LOS EFECTOS DEL TACROLIMUS EN LOS LACTANTES NI EN LA PRODUCCIÓN DE LECHE. COMO NO ES POSIBLE DESCARTAR EFECTOS PERJUDICIALES PARA EL RECIÉN NACIDO, LAS MUJERES QUE ESTÉN TOMANDO TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA NO DEBEN AMAMANTAR DURANTE EL TRATAMIENTO.

FERTILIDAD

SE HA OBSERVADO EN RATAS UN EFECTO NEGATIVO DEL TACROLIMUS SOBRE LA FERTILIDAD DE LOS MACHOS EN FORMA DE REDUCCIÓN DE LAS CIFRAS Y LA MOVILIDAD DE LOS ESPERMATOZOIDES.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y UTILIZAR MÁQUINAS
EL TACROLIMUS PUEDE CAUSAR TRASTORNOS VISUALES Y NEUROLÓGICOS, Y ESTOS EFECTOS PUEDEN POTENCIARSE SI SE INGIERE CON ALCOHOL.

NO SE HAN HECHO ESTUDIOS DE LOS EFECTOS DEL TACROLIMUS (TACROLIMUS 5 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA) SOBRE LA CAPACIDAD PARA MANEJAR Y UTILIZAR MÁQUINAS.

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

OBSERVACIONES:	MEDICAMENTO ESENCIAL: LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN APARECER EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES, MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO, EL 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 MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, 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 A 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:	24 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL.
EXPEDIENTE No.:	20192753
RADICACIÓN No.:	20201216775

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR Como único diseño los bocetos de envase y empaque (blister y caja plegadiza) allegadas mediante radicado No. 20231112069 del 28/04/2023, y los bocetos del Inserto allegados mediante radicado No. 20241310424 de 29/11/2024, para la presentación comercial autorizada en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente, incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios en lotes industriales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3 y 6 meses de estabilidad acelerada y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (75% HR ± 5%) (40°C ± 2) y con la siguiente frecuencia de tiempos: 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de estabilidad natural y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (75% HR ± 5%) (30°C ± 2). Por tanto, el interesado debe dar cumplimiento al Decreto 677 de 1995, Artículo 22, Parágrafo segundo, en el sentido de presentar los resultados de los estudios de envejecimiento natural en los primeros lotes industriales fabricados una vez concluidos. Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016.

ARTICULO CUARTO: 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 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 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 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056808 DE 11 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 677 de 1995, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011.

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 11 de Diciembre de 2024
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTORA TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: msobrinom, Técnico: jusecheb Revisó: cordina_medicamentos