

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

RESOLUCIÓN No. 2024006049 DE 15 de Febrero 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 Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20221285129 del 30/12/2022 el señor Héctor Ernesto Monroy Valbuena, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad THE LABS S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para FABRICAR Y VENDER el producto TROMBACTAN® 5 mg CÁPSULAS, a favor de THE LABS S.A.S.

Que mediante Oficios Comisorios No. 3000-0244-2023 y 3000-0245-2023, profesionales de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, realizaron visita de inspección al establecimiento fabricante del producto LABORATORIOS DEMAC LTDA. con domicilio en la Carrera 24 No. 71 - 48, Bogotá D.C. del 04/10/2023 al 06/08/2021, con el fin de verificar la información técnico-legal allegada por el interesado en el escrito No. 20221285129 del 30/12/2022.

Que mediante anexo al expediente con radicado No. 20231267610 del 17/10/2023, el interesado allegó aclaraciones y el complemento de la información como consecuencia de las observaciones y las preguntas realizadas durante la visita.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud y la información presentada por el interesado mediante los radicados citados en los antecedentes, este despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante el radicado No. 20231267610 del 17/10/2023, el interesado radicó la información requerida y verificada en planta durante los días 4, 5 y 6 de octubre de 2023, conforme a los Oficios Comisorios No. 3000-0244-2023 y 3000-0245-2023, completando la información allegada mediante el radicado inicial No. 20221285129 del 30/12/2022, con el fin de obtener la concesión de Registro Sanitario en la modalidad de FABRICAR Y VENDER del producto TROMBACTAN® 5 mg CÁPSULAS.

Que mediante Resolución No. 2022600686 del 23/12/2022, el INVIMA concedió certificación de Buenas Prácticas de Manufactura a LABORATORIOS DEMAC LTDA. (ANTES GIMED S.A.S.), con domicilio en la Carrera 24 Nro. 71-48, Bogotá D.C., con una vigencia hasta el 26/02/2026; en la cual se certifican las áreas requeridas: Productos No Estériles; Comunes; Sólidos; Cápsulas Duras.

Que los artes de los materiales de envase, empaque (frasco en PEAD y caja plegadiza) e inserto allegadas mediante radicado No. 20231267610 del 17/10/2023, para las presentaciones comerciales, cumplen con lo dispuesto en el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que se evidencia por parte de este despacho estudios de Estabilidad Acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 2, 3 y 6 meses, bajo condiciones de Temperatura y humedad de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\% \pm 5\% \text{HR}$ y Estabilidad Natural en Zona IV, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12 y 18 meses, bajo condiciones de Temperatura y humedad de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \pm 5\% \text{H.R.}$ tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil a otorgar es de 24 meses a partir de su fabricación

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 8.2.4.0.N10, acta 3 de 2014 # 3.1.1.9, 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 por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO: TROMBACTAN® 5 mg CÁPSULAS,

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021315

TIPO DE REGISTRO: FABRICAR Y VENDER

TITULAR: THE LABS S.A.S. con domicilio en Carrera 24 No. 71 – 48 Bogotá D.C.

FABRICANTE: LABORATORIOS DEMAC LTDA. con domicilio en Carrera 24 Nro. 71-48, Bogotá D.C

VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA

PRINCIPIO ACTIVO: CADA CÁPSULA DURA CONTIENE LOMITAPIDA MESILATO 5,69mg EQUIVALENTE A LOMITAPIDA BASE 5.0mg.

FORMA FARMACEUTICA: CÁPSULA DURA

VIA ADMINISTRACIÓN: ORAL

PRESENTACIONES

COMERCIALES:

CAJA CON UN FRASCO EN PEAD BLANCO POR 28 CÁPSULAS DURAS CON TAPA GRABADA EN PP + FOIL DE ALUMINIO-PE (POLIETILENO) + BOLSA DE SILICA GEL + ALGODÓN + INSERTO.

CAJA CON UN FRASCO EN PEAD BLANCO POR 30 CÁPSULAS DURAS CON TAPA GRABADA EN PP + FOIL DE ALUMINIO-PE (POLIETILENO) + BOLSA DE SILICA GEL + ALGODÓN + INSERTO.

CAJA CON UN FRASCO EN PEAD BLANCO POR 56 CÁPSULAS DURAS CON TAPA GRABADA EN PP + FOIL DE ALUMINIO-PE (POLIETILENO) + BOLSA DE SILICA GEL + ALGODÓN + INSERTO.

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

RESOLUCIÓN No. 2024006049 DE 15 de Febrero 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 Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

CAJA CON UN FRASCO EN PEAD BLANCO POR 60 CÁPSULAS DURAS CON TAPA GRABADA EN PP + FOIL DE ALUMINIO-PE (POLIETILENO) + BOLSA DE SILICA GEL + ALGODÓN + INSERTO

INDICACIONES:

EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA (HFHO), COMO COMPLEMENTO A UNA DIETA BAJA EN GRASAS Y OTROS TRATAMIENTOS REDUCTORES DE LÍPIDOS, INCLUYENDO LA AFÉRESIS DE LDL CUANDO SEA POSIBLE, PARA REDUCIR EL COLESTEROL DE BAJA DENSIDAD (CLDL), COLESTEROL TOTAL (CT), LA APOLIPOPROTEÍNA B (APO B), Y EL COLESTEROL NO UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (NO-HDL-C).

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:

LOS REPORTE 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:

CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA EN EL EMBARAZO (CATEGORÍA X). HIPERSENSIBILIDAD ADMINISTRACIÓN CONCOMITANTE DE LOMITAPIDE CON INHIBIDORES MODERADOS O FUERTES DEL CYP3A4, YA QUE ESTOS PUEDEN INCREMENTAR LA EXPOSICIÓN AL LOMITAPIDE. PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA MODERADA O SEVERA (CON BASE EN LAS CATEGORÍAS B Y C DE CHILD-PUGH) Y PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA ACTIVA, INCLUYENDO LA ELEVACIÓN PERSISTENTE E INEXPLICABLE DE LAS TRANSAMINASAS SÉRICAS.

ADVERTENCIAS:

- NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y EFICACIA EN MENORES DE 18 AÑOS.
- RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD:
LOMITAPIDE PUEDE CAUSAR ELEVACIÓN EN LAS TRANSAMINASAS Y ESTEATOSIS HEPÁTICA, COMO SE DESCRIBE MÁS ADELANTE. ES AÚN DESCONOCIDO EN QUÉ MEDIDA LA ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A LOMITAPIDE, PROMUEVE LA ELEVACIÓN EN LAS TRANSAMINASAS. AUNQUE LOS CASOS DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA (TRANSAMINASAS ELEVADAS CON AUMENTO DE LA BILIRRUBINA O INR) O INSUFICIENCIA HEPÁTICA NO SE HAN REPORTADO, EXISTE LA PREOCUPACIÓN DE QUE LOMITAPIDE PUEDA INDUCIR ESTEATOHEPATITIS, LA CUAL DURANTE VARIOS AÑOS PUEDE PROGRESAR A CIRROSIS. ES POCO PROBABLE QUE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS QUE APOYAN LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE LOMITAPIDE EN HFHO, HUBIESEN DETECTADO ESTE RESULTADO ADVERSO, DADO SU TAMAÑO Y DURACIÓN.
- ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS:
EL USO DE LOMITAPIDE ESTÁ ASOCIADO CON LA ELEVACIÓN EN LAS TRANSAMINASAS (ALANINA AMINOTRANSFERASA [ALT] Y/O ASPARTATO AMINOTRANSFERASA [AST]). EN EL ENSAYO CLÍNICO, 10 (34%) DE LOS 29 PACIENTES CON HFHO TENÍAN AL MENOS UNA ELEVACIÓN DE ALT O AST $\geq 3X$ ULN, Y 4 (14%) DE LOS PACIENTES PRESENTARON AL MENOS UNA ELEVACIÓN DE ALT O AST $\geq 5X$ ULN. NO HUBO ELEVACIONES CONCOMITANTES O POSTERIORES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVAS EN LA BILIRRUBINA, INR, O FOSFATASA ALCALINA.
DURANTE EL ENSAYO CLÍNICO EN HFHO DE 78 SEMANAS, NINGÚN PACIENTE INTERRUMPIÓ PREMATURAMENTE EL TRATAMIENTO DEBIDO A ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS. ENTRE LOS 19 PACIENTES QUE POSTERIORMENTE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO DE EXTENSIÓN, UNO SUSPENDIDO A CAUSA DE AUMENTO DE LAS TRANSAMINASAS QUE PERSISTIÓ A PESAR DE VARIAS REDUCCIONES DE DOSIS, Y UNO SUSPENDIDO TEMPORALMENTE EL TRATAMIENTO DEBIDO A UNA MARCADA ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS (ALT 24X ULN, AST 13X ULN), LA CUAL TUVO VARIAS CAUSAS PROBABLES, INCLUYENDO UNA INTERACCIÓN FÁRMACO-FÁRMACO ENTRE LOMITAPIDE Y LA CLARITROMICINA QUE ES UN INHIBIDOR POTENTE DE CYP3A4.
- ESTEATOSIS HEPÁTICA:
LOMITAPIDE INCREMENTA LA GRASA HEPÁTICA, CON O SIN UN AUMENTO CONCOMITANTE DE LAS TRANSAMINASAS. LA ESTEATOSIS HEPÁTICA ES UN FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA PROGRESIVA, INCLUYENDO LA

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

RESOLUCIÓN No. 2024006049 DE 15 de Febrero 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 Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ESTEATOHEPATITIS Y CIRROSIS. LAS CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON LOMITAPIDE SON DESCONOCIDAS. DURANTE EL ENSAYO CLÍNICO HFHO, LA MEDIANA DEL AUMENTO ABSOLUTO EN LA GRASA HEPÁTICA FUE DEL 6% TANTO DESPUÉS DE LA SEMANA 26, COMO DE LA SEMANA 78 DE TRATAMIENTO, PARTIENDO DE UN ESTADO BASAL DE 1%, MEDIDO POR ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA. LOS DATOS CLÍNICOS SUGIEREN QUE LA ACUMULACIÓN DE GRASA HEPÁTICA ES REVERSIBLE DESPUÉS DE INTERRUPTIR EL TRATAMIENTO CON LOMITAPIDE, PERO ES DESCONOCIDO SI QUEDAN SECUELAS HISTOLÓGICAS, SOBRE TODO DESPUÉS DEL USO A LARGO PLAZO; NO SE REALIZARON BIOPSIAS DE HÍGADO EN EL ENSAYO CLÍNICO HFHO.

- TOXICIDAD EMBRIOFETAL:

LOMITAPIDE PUEDE CAUSAR DAÑO FETAL CUANDO SE ADMINISTRA A UNA MUJER EMBARAZADA BASA EN LOS HALLAZGOS DE TERATOGENICIDAD EN RATAS Y HURONES. LAS MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA DEBEN ARROJAR RESULTADO NEGATIVO EN LA PRUEBA DE EMBARAZO ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON LOMITAPIDE Y DEBEN UTILIZAR MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EFECTIVOS DURANTE TODO EL TRATAMIENTO. SI SE USAN ANTICONCEPTIVOS ORALES, LA DOSIS MÁXIMA RECOMENDADA DE LOMITAPIDE ES 30 MG AL DÍA.

REDUCCIÓN DE LA ABSORCIÓN DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES ÁCIDOS GRASOS SÉRICOS.

DADO SU MECANISMO DE ACCIÓN EN EL INTESTINO DELGADO, LOMITAPIDE PUEDE REDUCIR LA ABSORCIÓN DE NUTRIENTES OLEOSOLUBLES. EN EL ENSAYO CLÍNICO HFHO, LOS PACIENTES RECIBIERON DIARIAMENTE SUPLEMENTOS DIETARIOS DE VITAMINA E, ÁCIDO LINOLEICO, ÁCIDO ALFA-LINOLÉNICO (ALA), ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO (EPA) Y ÁCIDO DOCOSAHEXAENOICO (DHA). EN ESTE ENSAYO, LOS NIVELES MEDIOS DE CONCENTRACIÓN DE VITAMINA E, ALA, ÁCIDO LINOLÉICO, EPA, DHA Y ÁCIDO ARAQUIDÓNICO DISMINUYERON DESDE EL INICIO HASTA LA SEMANA 26, PERO PERMANECIERON ESTABLES POR ENCIMA DEL LÍMITE INFERIOR DEL RANGO DE REFERENCIA. NO SE OBSERVARON CONSECUENCIAS CLÍNICAS ADVERSAS DE ESTAS REDUCCIONES NO DURANTE EL TRATAMIENTO CON LOMITAPIDE HASTA LA SEMANA 78.

OBSERVACIONES:

LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO, EL NÚMERO DE LOTE. EL TITULAR 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 A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA, DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO. 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.

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 EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995.”

VIDA ÚTIL:

DOS (2) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

ALMACÉNECE A UNA TEMPERATURA INFERIOR DE 30°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL

EXPEDIENTE NO.:

20245910

RADICACIÓN NO.:

20221285129

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR Como único diseño los bocetos de envase, empaque (frasco en PEAD y caja plegadiza) e inserto, allegados mediante anexo al expediente No 20231267610 del 17/10/2023, para todas las presentaciones comerciales autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente, y debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución. 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 similar, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad

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

RESOLUCIÓN No. 2024006049 DE 15 de Febrero 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 Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad acelerada en Zona IV-B, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 2, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad relativa de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; $75\% \pm 5\%$ respectivamente y estabilidad natural en Zona IV-B, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12 y 18 meses, bajo condiciones de Temperatura y humedad de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \pm 5\%$ H.R. 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 otorgada, acorde con el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal de la sociedad THE LABS S.A., 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 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.

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 15 de Febrero de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dvelozac, Técnico: kgarcia Revisó: cordina_medicamentos