

RESOLUCIÓN No. 2024007724 DE 26 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 escrito No. 20231150787 de 07/06/2023, la Señora Rosa Elena Silva Polanco, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad VESALIUS PHARMA S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto Vesglandin-E® 500 mcg/mL Solución Inyectable, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de VESALIUS PHARMA S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C.

Que mediante auto No. 2023012636 de 22/11/2023, este Despacho solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: BPM, IUM, Especificaciones de calidad de materias primas, metodología de análisis de producto terminado, Estudios de estabilidad, artes y CVL.

Que mediante escrito No. 20241032464 de 13/02/2024, la Señora Rosa Elena Silva Polanco, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad VESALIUS PHARMA S.A.S., allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por el interesado mediante radicado No. 20231150787 de 07/06/2023 y respuesta al auto No. 20241032464 de 13/02/2024, éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante documento No UP/I-530-10/20-03/17; 381-13-08/322-20-03 de 28/02/2020, la autoridad sanitaria de Croacia concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento SWISS PARENTERALS LTD. ubicado en 808, 809 & 810 Kerala Industrial Estate, GIDC, Nr. Bavla, Ahmedabad, Gujarat, 382220, India; como fabricante de productos estériles de pequeño volumen, con vigencia hasta el 28/02/2023.

Que de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, como es el caso de la expedida por la autoridad sanitaria de Croacia mediante certificado No UP/I-530-10/20-03/17; 381-13-08/322-20-03 de 28/02/2020, para el establecimiento SWISS PARENTERALS LTD. ubicado en 808, 809 & 810 Kerala Industrial Estate, GIDC, Nr. Bavla, Ahmedabad, Gujarat, 382220, India, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31 de diciembre de 2024, debido a las restricciones causadas por la Pandemia del COVID-19.

Que presentó estudios de estabilidad natural en condiciones de refrigeración (5+/-3°C) en tres lotes industriales en envase de vidrio tipo I y caja de cartón, demostrando que el producto es estable en estas condiciones y que la vida útil de almacenamiento del producto a otorgar es de 36 meses. Una vez diluido el producto en glucosa al 5% o coluro de sodio al 0.9% en condiciones de refrigeración (5+/-3°C) se demuestra estabilidad en uso por 24 horas.

Que los artes para el material de empaque y envase allegados mediante el radicado No. 20241032464 de 13/02/2024 folio 344, cumplen para la presentación de comercialización, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que la marca Vesglandin-E®, se encuentra debidamente concedida por la superintendencia de Industria y Comercio, a favor de VESALIUS PHARMA S.A.S., con vigencia hasta 18 de julio de 2033.

Que una vez revisado el Inserto allegado mediante radicado No. 20241032464 de 13/02/2024 folio 346 a 347 corresponde con la información farmacológica aprobada en el Agencia Española de Medicamentos y Acta 01 de 2023 SEM-SEMNNIMB Numeral 3.1.9.2. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Acta 01 de 2023 SEM-SEMNNIMB Numeral 3.1.9.2 y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 7.9.0.0.N10; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESOLUCIÓN No. 2024007724 DE 26 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.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO.-	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	VESGLANDIN-E® 500 MCG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE,
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2024M-0021339
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	VESALIUS PHARMA S.A.S. con domicilio en Cra. 21A No. 170-33 Bogotá D.C.
FABRICANTE(S):	SWISS PARENTERALS LIMITED con domicilio en 808, 809 & 810 Kerala Industrial Estate, GIDC, Nr. Bavla, Ahmedabad, Gujarat, 382220, India VESALIUS PHARMA S.A.S. con domicilio en Cra. 21A No. 170-33 Bogotá D.C.
IMPORTADOR(ES):	VESALIUS PHARMA S.A.S. con domicilio en Cra. 21A No. 170-33 Bogotá D.C.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	SOLUCION INYECTABLE
VIA ADMINISTRACIÓN:	INTRAVENOSA
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada ml de solución inyectable contiene: ALPROSTADIL 500mcg
PRESENT. COMERCIAL:	Caja plegadiza por 5 ampollas de vidrio transparente de 1 mL tipo I conteniendo Alprostadil 500 mcg/mL
INDICACIONES:	<ul style="list-style-type: none">• Malformaciones cardiovasculares congénitas, en las cuales se requiere mantener latente el ducto arterioso mientras se realiza la corrección quirúrgica definitiva.• Coadyuvante en la insuficiencia cardiaca crónica severa congestiva.
CONTRAINDICACIONES:	No utilice Vesglandin-E® 500 mcg: <ul style="list-style-type: none">- Si es alérgico a alprostadil o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.- Recién nacidos cianóticos con circulación fetal persistente- Neonatos con retorno venoso pulmonar anómalo total por debajo del diafragma, neonatos con poliesplenía o asplenía en quienes la atresia pulmonar se combina con un retorno venoso pulmonar anómalo que puede estar obstruido. En tales pacientes, alprostadil puede precipitar edema pulmonar debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar.- En el síndrome de dificultad respiratoria- En el caso de una presión arterial muy reducida- Si el conducto arterioso permanece abierto espontáneamente.- Pacientes con arritmias cardíacas y cardiopatías coronarias mal tratadas.- Paro cardíaco o apoplejía dentro de los 6 meses previos al inicio del tratamiento.- Pacientes con sospecha clínica o radiológica de edema pulmonar o signos iniciales de edema pulmonar (por ejemplo, infiltrados pulmonares), trastornos ventilatorios obstructivos crónicos graves.- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (transaminasas o actividad de la g-GT altas) o daño hepático grave conocido.- Complicaciones hemorrágicas previsibles (úlceras gástricas o duodenales agudas, politraumatismo).- Lactancia.
PRECAIONES Y ADVERTENCIAS:	Vesglandin-E® 500 mcg debe administrarse en recién nacidos para mantener abierto el conducto arterioso, solo por especialistas, en clínicas pediátricas con la posibilidad de diagnosticar enfermedades cardiovasculares y proveer cuidados intensivos pediátricos. En recién nacidos con defectos cardiacos congénitos, se deben monitorear periódicamente los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none">- Gasometría arterial (PO₂, PCO₂)- pH de sangre arterial- Presión arterial- Electrocardiograma.- Frecuencia cardiaca

RESOLUCIÓN No. 2024007724 DE 26 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.

- Frecuencia respiratoria

- Estado respiratorio (monitoreo continuo al inicio)

En recién nacidos con anomalías del arco aórtico, además de los parámetros anteriores, se deben monitorear los siguientes valores:

- Presión arterial (medida en la aorta descendente o en la extremidad inferior)
- Palpación (del pulso de la arteria femoral)
- Medición de la excreción renal

En los recién nacidos con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, el aumento de la oxigenación es inversamente proporcional a los niveles de oxígeno en sangre medidos inicialmente (valores basales de pO₂). Se encontró una mejor respuesta al tratamiento en pacientes con niveles de pO₂ bajos (<40 mmHg). En pacientes con niveles de pO₂ altos (>40 mmHg) solo se observó una respuesta baja al tratamiento. En los recién nacidos con circulación pulmonar reducida, la eficacia de alprostadil se mide mediante el aumento de los niveles de oxígeno en la sangre. En los recién nacidos con flujo sanguíneo sistémico reducido, la eficacia de alprostadil se mide mediante el aumento de la presión arterial sistémica y el pH sanguíneo. Según los estudios clínicos, el éxito del tratamiento disminuye con la edad del recién nacido.

La mayoría de las veces, la apnea ocurre en recién nacidos con cardiopatía cianótica con un peso al nacer menor a 2 kg durante las primeras horas de infusión. Se estima que 10 a 12% de los niños con defectos cardíacos congénitos se ven afectados. La posibilidad de intubación inmediata y ventilación a largo plazo debe tenerse presente. Esto también se aplica durante cualquier transporte del paciente. Si el paciente no tolera la reducción de la dosis antes del transporte, se debe considerar la intubación antes de que este se realice.

Del mismo modo, existe tal riesgo con una duración de la infusión de más de 48 horas (efectos adversos a nivel cardiovascular y del sistema nervioso central) y con un pH de 7,1 o menos (efectos adversos del sistema nervioso central).

La administración de alprostadil a los recién nacidos puede producir obstrucción de la salida gástrica como resultado del engrosamiento de la mucosa gástrica distal. Esto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la dosis acumulada administrada. En recién nacidos que reciben el medicamento durante más de 5 días, se debe monitorizar estrictamente la aparición de engrosamiento en la mucosa gástrica distal u obstrucción de la salida gástrica. La aparición de esta reacción adversa se describe en el 7% de los pacientes.

Los estudios clínicos demostraron que, para el tratamiento a largo plazo, 50 a 60% de los pacientes desarrollaron engrosamiento cortical de los huesos largos (hiperostosis), trastornos de mineralización del revestimiento óseo y aumento de la fosfatasa alcalina, que fueron reversibles después de la interrupción del producto. La mayoría de los cambios se revirtieron dentro de las 6 a 12 semanas, en algunos casos los cambios parecían persistir durante 38 semanas. La incidencia y severidad de la formación ósea se han asociado con la duración del tratamiento y la dosis total; sin embargo, no se ha determinado ninguna asociación con la dosis.

En estudios anatomopatológicos realizados en niños tratados con prostaglandina E1 se han evidenciado cambios histológicos a nivel del conducto arterioso y de las arterias pulmonares compatibles con un debilitamiento de estas estructuras. La especificidad o la relevancia clínica de estos hallazgos es aún desconocida. Además, se observó diarrea resistente a la terapia después de largos períodos de tratamiento.

En los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, se debe evitar a toda costa el uso de PGE1. En todos los casos, el síndrome de dificultad respiratoria y la cardiopatía cianótica (restricción del flujo sanguíneo pulmonar) se deben determinar mediante diagnóstico diferencial. Si no es posible una aclaración diagnóstica completa a corto plazo, el diagnóstico debe realizarse clínicamente

RESOLUCIÓN No. 2024007724 DE 26 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.

sobre la base de la cianosis ($pO_2 < 40$ Torr) y mediante una imagen de rayos X para detectar la reducción del flujo sanguíneo pulmonar. Los recién nacidos con tendencia al sangrado deben ser monitoreados cuidadosamente.

Durante el tratamiento debe monitorizarse la presión arterial mediante cateterismo de la arteria umbilical, auscultación o con transductor Doppler. PGE1 se debe utilizar con especial precaución, ya que la agregación plaquetaria se reduce considerablemente. En caso de una disminución significativa de la presión arterial, la velocidad de infusión debe reducirse inmediatamente. Debido al aumento de la incidencia de infecciones durante el tratamiento con alprostadil, se recomienda el uso de antibióticos profilácticos.

La mayoría de los efectos adversos son dependientes de la dosis. La apnea, el rubor de la piel, la fiebre, la hiperexcitabilidad, la disminución de la frecuencia cardíaca y/o la disminución de la presión arterial indican un efecto excesivo de las prostaglandinas, así como la necesidad de reducir la dosis.

Los datos clínicos y la experiencia respaldan el uso de alprostadil solo como terapia concomitante en emergencias para candidatos a trasplante cardíaco con insuficiencia cardíaca crónica grave, que son refractarios al tratamiento estándar (digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). La administración de PGE1 a estos pacientes mejora la hemodinámica, reduce NT-pro- BNP (marcador pronóstico de supervivencia) y aumenta la probabilidad de supervivencia del trasplante de corazón en condiciones estables.

La administración de Vesglandin-E® 500 mcg en candidatos a trasplante de corazón debe realizarse en un centro médico con experiencia en el cual se cuente con la posibilidad de realizar monitorización hemodinámica invasiva por un periodo de tiempo mayor de 48 - 72 horas y la posibilidad de entrenamiento individual del paciente sobre el tratamiento ambulatorio crónico con infusión.

Insuficiencia cardíaca crónica grave en candidatos a trasplante de corazón:

Para garantizar un efecto hemodinámico óptimo en el circuito general bajo PGE1, se debe garantizar un balance positivo de líquidos bajo monitoreo hemodinámico invasivo. 12 horas después de la aplicación continua de la dosis óptima de mantenimiento individual, se llevará a cabo una reevaluación hemodinámica. La mejora hemodinámica suficiente por PGE1 en este momento es un mantenimiento del aumento agudo en el índice cardíaco de al menos el 20% en comparación con el valor basal antes de la aplicación de PGE1, así como, si es necesario, una reducción de la resistencia vascular pulmonar a al menos 4 unidades Wood.

Cálculo de unidades Wood:

Si se produce tolerancia individual simultánea a Vesglandin-E® 500 mcg se justifica el tratamiento de infusión a largo plazo. Para dicho fin, se debe insertar un catéter venoso central permanente conectado a una bomba portátil automática. El tratamiento ambulatorio de infusión a largo plazo con Vesglandin-E® 500 mcg debe realizarse en un centro especializado en insuficiencia cardíaca, supervisarse semanalmente durante el primer mes y posteriormente de forma mensual.

La administración a largo plazo de Vesglandin-E® 500 mcg exige un alto nivel de disposición por parte del paciente, por ejemplo, para la preparación aséptica de las soluciones de infusión, conocimiento sobre la autoadministración de la infusión y manipulación cuidadosa del catéter. Es necesario que el médico proporcione al paciente instrucciones y prácticas adecuadas. En especial deberá practicarse la preparación de la solución de infusión asépticamente.

Además, se debe informar al paciente que es necesario administrar la infusión de Vesglandin-E® 500 mcg de manera constante y continua, ya que incluso interrupciones cortas de la infusión continua conducirán a la rápida aparición de síntomas. Los pacientes deben ser conscientes de que Vesglandin-E® 500 mcg generalmente se debe administrar durante períodos prolongados, sin interrupciones. El cumplimiento farmacológico y la buena disposición por parte de

RESOLUCIÓN No. 2024007724 DE 26 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.

los pacientes para ejercer un nivel mínimo de autorresponsabilidad con el tratamiento deben considerarse un requisito para la administración de Vesglandin-E® 500 mcg.

Alprostadiil debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que los estudios clínicos no proporcionan datos suficientes acerca de recomendaciones claras sobre la dosis en estos pacientes. Aunque se han observado efectos positivos de PGE1 con respecto a la mejoría de la función renal, la reducción excesiva de la poscarga puede producir disminución de la diuresis.

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:

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 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.

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 el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL:

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

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar en condiciones de refrigeración, en su empaque y envase original. Una vez diluido en los medios indicados en el inserto desechar después de 24 horas

EXPEDIENTE No.:

20256489

RADICACIÓN:

20231150787

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR: como único diseño los artes de empaque y envase allegados mediante radicado No. 20241032464 de 13/02/2024 folio 344 para la presentación comercial y el inserto allegado mediante radicado No. 20241032464 de 13/02/2024 folio 346 a 347, en los cuales deberán 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 naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, y 36 bajo condiciones de Refrigeración (5+/-3°C); una vez diluido el producto en glucosa al 5% o coluro de sodio al 0.9% en condiciones de refrigeración (5+/-3°C) se demuestra estabilidad en uso por 24 horas. 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.

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

RESOLUCIÓN No. 2024007724 DE 26 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 CUARTO.- NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado de la sociedad 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 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..

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 26 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: apinedaf, Técnico: ymanciper Revisó: cordina_medicamentos