

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20181268668 de diciembre 27 de 2018, el(la) Señor(a) Guillermo Alfredo Pardo Barrera, actuando en calidad de Representante Legal o Apoderado, solicitó **concesión** del Registro Sanitario para el(los) producto(s) ANAGRELIDA 0.5 mg Cápsula dura, en la modalidad de Importar, envasar y vender, a favor de de la(s) sociedad(es) LABORATORIOS LEGRAND S.A. con domicilio en CL 19 NO. 68B-50, BOGOTÁ, D.C., Colombia.

Que mediante Auto No. 2019008013, de julio 11 de 2019, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó complementar información relacionada con: Certificaciones y certificados (BPM), Materias primas.

Que mediante respuesta de auto de septiembre 02 de 2019, el (la) señor(a) Guillermo Alfredo Pardo Barrera, actuando en calidad de representante legal o apoderado, de la sociedad LABORATORIOS LEGRAND S.A., presentó respuesta al auto antes mencionado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por el (la) interesado(a) esté Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante respuesta de auto de septiembre 02 de 2019 al Radicado 20181268668, el interesado presentó respuesta satisfactoria al auto, soporte que se encuentra en el expediente del producto.

Que revisada la documentación allegada:

La agencia sanitaria Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima-(Colombia) mediante

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

documento No. 2019042944 del 27-SEP-19 certificó las Buenas Prácticas de Manufactura del Envasador, LABORATORIOS LEGRAND S A con domicilio en Bogotá, D.C.- Colombia CL 19 NO. 68B-50 las cuales tienen una vigencia hasta 21-NOV-21

La agencia sanitaria Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima-(Colombia) mediante documento No. 2018005214 del 09-FEB-18 certificó las Buenas Prácticas de Manufactura del Acondicionador, LABORATORIOS LEGRAND S A con domicilio en Bogotá, D.C.- Colombia AC 24 NO. 95 - 12 BG - 52 las cuales tienen una vigencia hasta 09-FEB-21

La agencia sanitaria España: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. mediante documento No. NCF/1704/001/CA del 19-JAN-17 certificó las Buenas Prácticas de Manufactura del Fabricante granel, J. URIACH Y COMPAÑIA S.A. con domicilio en - España AVINGUDA DEL CAMÍ REIAL, 51 - 57, 08184 PALAU-SOLITÁ I PLEGAMANS, BARCELONA, ESPAÑA las cuales tienen una vigencia hasta 19-JAN-20

Que los artes del material de envase y empaque de las presentaciones aprobadas cumplen con lo establecido en el Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobadas en el presente registro.

Que el Inserto allegado mediante radicado inicial No. 20181268668 de 2018-12-27, está acorde al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, la norma farmacológica 17.9.0.0.N40, Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

RESUELVE

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO PRIMERO: Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al (a los) medicamento(s):

Registro Sanitario No.: INVIMA 2019M 19508
Modalidad: Importar, envasar y vender

Producto: GRALIDEX® 0.5 mg cápsula

IUM de segundo nivel: 1A1001061005

Vía de Administración: ORAL

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Ingrediente(s) Farmacéutico(s) activo(s): Cada capsula dura contiene Anagrelida 0,5 mg.

Condición de venta: Venta con formula médica

Indicaciones: Reducción del recuento elevado de plaquetas en pacientes de riesgo con trombocitemia esencial (TE) que no toleran el tratamiento que están siguiendo o cuyo recuento de plaquetas no disminuye hasta un nivel aceptable con dicho tratamiento.

Contraindicaciones: Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave., Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min)., Gralidex contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento., Debe interrumpirse la lactancia durante el uso de Anagrelida., Hipersensibilidad a anagrelida o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

Precauciones: No se recomienda el uso durante el embarazo

Advertencias: No se recomienda el uso durante el embarazo-, Insuficiencia renal

Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento.-, Monitorización

El tratamiento requiere una supervisión clínica exhaustiva del paciente, la cual incluye un hemograma completo

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

(hemoglobina y recuentos de leucocitos y plaquetas), valoración de la función hepática (ALT y AST), función renal (creatinina sérica y urea) y electrolitos (potasio, magnesio y calcio).-, Plaquetas

El recuento de plaquetas aumentará en el plazo de 4 días tras interrumpir el tratamiento con anagrelida y volverá a los niveles previos al tratamiento tras un periodo de 10 a 14 días.-, Cardiovascular

Se han notificado casos de acontecimientos cardiovasculares adversos graves que incluyen casos de torsade de pointes, taquicardia ventricular, cardiomiopatía, cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva.-, Se debe tener precaución cuando se utilice anagrelida en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT, tales como el síndrome de QT largo congénito, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QTc adquirida, medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc e hipopotasemia.-, También se debe tener cuidado en poblaciones que puedan tener una concentración plasmática máxima (C_{máx}) mayor de anagrelida o de su metabolito activo, 3-hidroxi-anagrelida, p. ej. Insuficiencia hepática o uso con inhibidores de CYP1A2.-, Se aconseja vigilar estrechamente cualquier efecto en el intervalo QTc.-, Se recomienda realizar una exploración cardiovascular previa al tratamiento que incluya un ECG y una ecocardiografía basales en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con anagrelida.-, Se debe vigilar periódicamente a todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., ECG o ecocardiografía) para determinar si hay pruebas de efectos cardiovasculares que puedan requerir una exploración e investigación cardiovasculares adicionales.-, Se deben corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar anagrelida y se deben controlar periódicamente durante el tratamiento.-, La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III dependiente de AMP cíclico y debido a sus efectos inótrpos y cronótrpos positivos, la anagrelida se debe usar con precaución en pacientes de cualquier edad con alguna afección cardiaca manifiesta o sospechada.-, Además, también han ocurrido acontecimientos

adversos cardiovasculares graves en pacientes sin sospecha de enfermedad cardiaca y con pruebas cardiovasculares pretratamiento normales.-, La anagrelida se debe usar solo si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que los riesgos potenciales.-, Población pediátrica

El volumen de datos disponibles sobre el uso de anagrelida en esta población es muy limitado, y la anagrelida debe utilizarse con precaución en este grupo de pacientes.-, Al igual que en la población adulta, se debe realizar un hemograma completo y una evaluación de la función cardiaca, hepática y renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.-, La enfermedad puede progresar a mielofibrosis o a leucemia mieloide aguda (LMA). Aunque se desconoce la tasa de dicha progresión, el curso de la enfermedad es más largo en los niños y pueden, por tanto, correr mayor riesgo de que se transforme en enfermedad maligna, en comparación con los adultos.-

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

, Se debe vigilar periódicamente a los niños por si presentan progresión de la enfermedad de acuerdo con las prácticas clínicas habituales, tales como una exploración física, una evaluación de los marcadores de enfermedad relevantes y una biopsia de médula ósea.-, Se debe evaluar inmediatamente cualquier anomalía y se deben tomar las medidas oportunas, que también pueden incluir la reducción, interrupción o suspensión de la dosis.-, Hipertensión pulmonar: Se .han notificado casos de hipertensión pulmonar en pacientes tratados con Anagrelida. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes de iniciar el tratamiento con Anagrelida y durante el mismo.-, Enfermedades pulmonares intersticiales (incluyendo alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonitis intersticial) han sido asociados con el uso de Anaorelida en informes post-comercialización. La mayoría de los casos presentaron disnea progresiva asociada a infiltrados pulmonares.-, El tiempo de inicio oscila entre 1 semana y varios años después de iniciar la Anagrelida. En la mayoría de los casos. los síntomas han mejorado después de la interrupción de la Anagrelida.-, Interacciones Clínicamente Relevantes

La anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III (PDE III) dependiente de AMP (monofosfato de adenosina) cíclico.-, No se recomienda el uso concomitante de anagrelida con otros inhibidores de la PDE III como milrinona, amrinona, enoximona, olprinona y cilostazol.-, El uso concomitante de anagrelida y ácido acetilsalicílico se ha asociado a acontecimientos hemorrágicos mayores.-, Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con anagrelida.-, Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de anagrelida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Xagrid durante el embarazo.-, En caso de utilizar anagrelida durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras está utilizando el medicamento, se le debe informar sobre los posibles riesgos para el feto.-, Lactancia

Se desconoce si anagrelida/metabolitos se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en animales muestran que anagrelida/metabolitos se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con anagrelida.-, Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de anagrelida en la fertilidad. En ratas macho, no hubo ningún efecto en la fertilidad ni en la función reproductora con anagrelida. En ratas hembra, con dosis que superaban el intervalo terapéutico, anagrelida afectó a la implantación.-, Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

Durante el desarrollo clínico, se han descrito con frecuencia casos de mareo. Se recomienda a los pacientes no conducir ni utilizar máquinas mientras estén tomando anagrelida si experimentan mareos.-, Insuficiencia hepática Se deben valorar los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con anagrelida en un paciente con insuficiencia hepática leve antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda el uso del medicamento en pacientes con transaminasas altas (> 5 veces el límite superior del nivel normal).-

Vida útil: 24 Meses a partir de su fecha de fabricación, almacenado a 30°C y 75% ± 5% HR, en su envase y empaque original.

Presentaciones Comerciales: 1A1001061005100: Caja de cartulina con un frasco de polietileno de alta densidad blanco por 100 capsulas duras.

Los cuales tienen la siguiente información asociada:

Titular: LABORATORIOS LEGRAND S A, Sucursal: LABORATORIOS LEGRAND S.A., CL 19 NO. 68B-50 BOGOTÁ, D.C., Colombia

Fabricante producto terminado: LABORATORIOS LEGRAND S A, Sucursal: LABORATORIOS LEGRAND S.A., CL 19 NO. 68B-50 BOGOTÁ, D.C., Colombia

Envasador: LABORATORIOS LEGRAND S A, Sucursal: LABORATORIOS LEGRAND S.A., CL 19 NO. 68B-50 BOGOTÁ, D.C., Colombia

Acondicionador: LABORATORIOS LEGRAND S A, Sucursal: LABORATORIOS LEGRAND SA, AC 24 NO. 95 - 12 BG - 52 BOGOTÁ, D.C., Colombia

Fabricante granel: J. URIACH Y COMPAÑIA S.A., Sucursal: J. URIACH Y COMPAÑIA S.A., AVINGUDA DEL CAMÍ REIAL, 51 - 57, 08184 PALAU-SOLITÁ I PLEGAMANS, BARCELONA, ESPAÑA , España

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

Nota de farmacovigilancia: Los reportes de eventos adversos deben realizarse en el formato de reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos - FOREAM, mediante la plataforma de reporte en línea dispuesta para tal fin, según lo establecido en la circular 600-7758-15 del 3 de agosto de 2015, teniendo en cuenta la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Observaciones: Las contraindicaciones y advertencias deben aparecer en las etiquetas y empaques, más la fecha de vencimiento y el número de lote. El titular y los establecimientos involucrados en todas las etapas de fabricación del producto autorizados en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura; además deben mantener actualizadas las especificaciones de calidad de las 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. 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.

Las presentaciones comerciales aprobadas 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.

Expediente No.: 20157006

Radicación No.: 20181268668

ARTÍCULO SEGUNDO: Aprobar como único diseño los bocetos de allegados mediante radicado inicial e inserto el cual está acorde al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2018 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1, en los cuales debe

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

RESOLUCIÓN No. 2019056483 DE Diciembre 16 de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: El interesado debe dar cumplimiento al Decreto 677 de 1995, Artículo 22, Parágrafo segundo, en el sentido de presentar los resultados completos de los estudios de envejecimiento natural, en caso que la vida útil sea concedida con estudios acelerados y naturales, según lo establecido en la Resolución 2514 de 1995, según aplique.

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 16.19 del Informe 32 de la OMS. En consecuencia, una vez terminados dichos estudios, tiene la obligatoriedad de presentarlos dando cumplimiento al parágrafo segundo artículo 22 del Decreto 677 de 1995.

ARTÍCULO CUARTO: Contra la presente resolución procede únicamente el recurso de reposición, que deberá interponerse ante el Director(a) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

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

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., el Diciembre 16 de 2019.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS