

RESOLUCIÓN No. 2024011631 DE 15 de Marzo 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. 20211131552 del 07 de julio de 2021, el señor Oscar Fernando Otorala Gomez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S, con domicilio en Bogotá D.C, solicitó concesión de Registro Sanitario para el producto Revotrain ® 500 mg Polvo para reconstituir a solución inyectable, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S con domicilio en Bogotá.

Que mediante auto No. 2023011038 del 25 de octubre de 2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, requirió al interesado el cumplimiento de requerimientos relacionados con: certificado de buenas prácticas de manufactura del fabricante, contrato de acondicionamiento secundario, presentación comercial, fórmula de lote estandarizado, especificaciones de calidad de producto terminado, metodología de análisis de producto terminado, estudios de estabilidad, artes del material de envase y empaque e inserto.

Que mediante escrito No 20231341194 de 27 de diciembre de 2023, el señor Juan Guillermo Córdoba Correa, actuando en calidad de representante legal de la sociedad HB HUMAN BIOSCIENCE 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. 20211131552 del 07 de julio de 2021, respuesta al auto radicado No. 20231341194 de 27 de diciembre de 2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. ES/004HV/23 emitido el 13 de enero de 2023, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento Qilu Pharmaceutical (Hainan) Co. Ltd. ubicado en National High, No. 273-A Nanhai Avenue, Haikou, Hainansheng, 570311, China, para la fabricación y acondicionamiento de productos estériles, liofilizados con principios activos citotóxicos. Documento que se encuentra vigente y es válido hasta tres años desde la fecha de la inspección, la cual fue realizada el 4 de agosto de 2022.

Que, revisada la base de datos del INVIMA, el establecimiento LOGIS PHARMA 360 S.A.S., ubicado en CALLE 23 No. 116 - 31, Centro Empresarial Puerto Central, bodegas 15, 17 Y 18 (Fontibón) de Bogotá D.C., cuenta con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes ara el acondicionamiento secundario de medicamentos, otorgado por el INVIMA mediante Resolución No 2021039064 del 09 de septiembre de 2021 y vigente hasta el 01 de octubre de 2024.

Que los artes del material de envase y empaque, allegados mediante radicado No. 20231341194 del 27 de diciembre de 2023, cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 72 y Artículo 74 del decreto 677 de 1995, por lo tanto es procedente su aprobación en el presente acto administrativo.

Que el texto del Inserto, versión 1 de diciembre 12 de 2023, se encuentra conforme a la información aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, mediante Acta 3 de 2019 numeral 3.4.1.9 y Sala especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora mediante Acta 12 de 2020 numeral 3.1.9.12.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, Acta 3 de 2019 numeral 3.4.1.9 de la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos y Acta 12 de 2020 numeral 3.1.9.12. de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora 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: REVOTRAIN®
REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA 2024M-0021396**
TIPO DE REGISTRO: Importar y Vender

RESOLUCIÓN No. 2024011631 DE 15 de Marzo 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.

TITULAR(ES):	HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en la carrera 12 # 96 – 81 oficina 305 de Bogotá D.C.
FABRICANTE(S):	QILU PHARMACEUTICAL (HAINAN) CO LTD ubicado en National High, No. 273-A Nanhai Avenue, Haikou, Hainansheng, 570311, China.
IMPORTADOR(ES):	HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S. con domicilio en la carrera 12 # 96 – 81 oficina 305 de Bogotá D.C.
ACONDICIONADOR(ES):	LOGIS PHARMA 360 S.A.S., ubicado en CALLE 23 No. 116 - 31, centro empresarial Puerto Central, bodegas 15, 17 Y 18 de Bogotá D.C.
CONDICIÓN DE VENTA:	Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN:	Intravenosa
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada vial de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, contiene Pemetrexed disódico hemiheptahidratado equivalente a Pemetrexed 500 mg.
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I incoloro con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, con tapón de goma de bromobutilo y sello de aluminio flip-off plástico.
INDICACIONES:	Mesotelioma pleural maligno: Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente. Cáncer de pulmón no microcítico: Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa. Pemetrexed en monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino. Pemetrexed en monoterapia está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa. Pemetrexed no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar a células no pequeñas escamosas.
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:	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación. Lactancia materna. Administración concomitante de la vacuna de la fiebre amarilla. Precauciones y advertencias: Pemetrexed puede suprimir la función de la médula ósea lo que se manifiesta como neutropenia, trombocitopenia y anemia (o pancitopenia). La mielosupresión es, normalmente, la toxicidad limitante de la dosis. Durante el tratamiento con PEMETREXED se debe vigilar la mielosupresión de los pacientes y no se debe administrar PEMETREXED a los pacientes hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) vuelva a ser ≥ 1.500 células/mm ³ y el recuento de plaquetas vuelva a ser ≥ 100.000 células/mm ³ . Las reducciones de dosis para ciclos posteriores se basan en el nadir de ANC, el recuento de plaquetas y la toxicidad máxima no hematológica observada en ciclos anteriores. Se observó una toxicidad global menor y una reducción de las toxicidades hematológicas y no hematológicas Grado 3/4 tales como neutropenia, neutropenia

RESOLUCIÓN No. 2024011631 DE 15 de Marzo 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.

febril e infección con neutropenia Grado 3/4, cuando se administraron como premedicación ácido fólico y vitamina B12. Por tanto, se debe advertir a todos los pacientes tratados con PEMETREXED de la necesidad de que tomen ácido fólico y vitamina B12 como medida profiláctica para reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento.

Se han notificado reacciones cutáneas en pacientes que no han recibido un tratamiento previo con un corticosteroide. El tratamiento previo con dexametasona (o equivalente) puede reducir la incidencia y la gravedad de reacciones cutáneas.

Se ha estudiado un número insuficiente de pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min. Por tanto, no se recomienda el uso de PEMETREXED en pacientes con aclaramiento de creatinina < 45 mL/min.

Los pacientes que presenten insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 mL/min) deben evitar tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como ibuprofeno y ácido acetilsalicílico (> 1,3 g diarios) durante dos días antes, el mismo día y dos días después de la administración de PEMETREXED.

Los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada candidatos a ser tratados con PEMETREXED, deberán interrumpir el tratamiento con AINEs de largas semividas de eliminación durante al menos cinco días antes, el mismo día y dos días después de la administración de PEMETREXED

Se han notificado acontecimientos renales graves, incluyendo fallo renal agudo, relacionados con el uso de PEMETREXED solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Muchos de los pacientes a los que les ocurrió esto tenían factores de riesgo subyacentes para el desarrollo de acontecimientos renales, incluyendo deshidratación, hipertensión preexistente o diabetes. Además, tras la comercialización se notificó diabetes insípida nefrogénica y necrosis tubular renal con PEMETREXED solo o en combinación con otros agentes quimioterápicos. La mayoría de estos acontecimientos se resolvieron tras la retirada de PEMETREXED. Se debe controlar de forma periódica a los pacientes para identificar necrosis tubular aguda, función renal disminuida y signos y síntomas de diabetes insípida nefrogénica (p. ej., hipernatremia).

El efecto de la presencia de líquido en el tercer espacio, tal como derrame pleural o ascitis, en el tratamiento con PEMETREXED no está completamente definido. En un estudio en fase 2 de PEMETREXED, con 31 pacientes con tumores sólidos y con líquido estable en el tercer espacio, no se observaron diferencias en las concentraciones normalizadas en plasma de Pemetrexed o en su aclaramiento en comparación con el grupo de pacientes sin líquido en el tercer espacio. Por lo tanto, se debe considerar el drenaje del tercer espacio antes de la administración de PEMETREXED, aunque puede que no sea necesario.

Se ha observado deshidratación grave a causa de la toxicidad gastrointestinal asociada al tratamiento con PEMETREXED en combinación con cisplatino. Por tanto, los pacientes deben recibir tratamiento antiemético adecuado e hidratación apropiada antes y/o después de recibir el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos con PEMETREXED se han comunicado con poca frecuencia acontecimientos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, y acontecimientos cerebrovasculares, normalmente cuando se administraba en combinación con otro agente citotóxico. La mayoría de los pacientes en los que se han observado estos efectos tenían factores de riesgo cardiovascular previos.

El estado de inmunodepresión es habitual en los pacientes oncológicos. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de vacunas con microorganismos vivos atenuados. PEMETREXED puede ser genotóxico, por ello se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después. Se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo. Debido a la posibilidad de que el tratamiento con PEMETREXED produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda que las mujeres fértiles empleen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con PEMETREXED.

RESOLUCIÓN No. 2024011631 DE 15 de Marzo 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.

Se han notificado casos de neumonitis por irradiación en pacientes tratados con radioterapia previa, concomitante o posterior a su tratamiento con PEMETREXED. Se debe prestar especial atención a estos pacientes, y tener precaución cuando se utilicen otros agentes radio sensibilizantes.

Se han notificado casos de toxicidad cutánea tardía en pacientes sometidos a radioterapia semanas o años antes.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres: Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con PEMETREXED. PEMETREXED puede ser genotóxico. Se advierte a los pacientes varones en edad fértil que no engendren hijos durante el tratamiento y hasta 6 meses después, y se recomienda el uso de medidas anticonceptivas adecuadas o abstinencia sexual durante este periodo.

Embarazo: No se dispone de datos sobre el uso de PEMETREXED en mujeres embarazadas, pero se sospecha que PEMETREXED, al igual que otros anti metabolitos, cuando se administra durante el embarazo, puede causar defectos congénitos graves. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. No debe administrarse PEMETREXED durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario, después de evaluar cuidadosamente la necesidad de tratamiento de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia : No se sabe si el Pemetrexed se excreta en la leche materna por lo que no se puede excluir la posibilidad de aparición de reacciones adversas en el lactante. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con PEMETREXED.

Fertilidad: Debido a la posibilidad de que el tratamiento con PEMETREXED produzca infertilidad irreversible, se aconseja que los pacientes varones soliciten asesoramiento sobre la posibilidad de acudir a un banco de esperma antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar utilizar máquinas: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se ha comunicado que PEMETREXED puede causar astenia. Por tanto, se debe informar a los pacientes de que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si ocurre este efecto.

OBSERVACIONES:

Medicamento Esencial. Las contraindicaciones, precauciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de materias prima 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 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 ÚTIL:

24 meses a partir de la fecha de fabricación

**CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:
EXPEDIENTE No.:
RADICACIÓN No.:**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original.
20205819
20211131552

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño autorizado para la presentación comercial, los bocetos del material de envase y empaque y el texto del inserto Versión 1 de 12 de diciembre de 2023, allegados mediante radicado

RESOLUCIÓN No. 2024011631 DE 15 de Marzo 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.

No 20231341194 del 27 de diciembre de 2023, los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios naturales en tres lotes industriales, hasta el mes 24 en condiciones de temperatura y humedad ($65\% \pm 5\%HR$ y $30^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$), y con estudios acelerados por 6 meses bajo condiciones de temperatura y humedad de ($40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$). Por lo tanto, se le recuerda al interesado que debe continuar con lotes industriales los estudios de estabilidad (On-going), como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 15 de Marzo de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUÑOZ
DIRECTOR TÉCNICO(E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: sgomezf Revisó: cordina_medicamentos