

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

RESOLUCIÓN No. 2024053470 DE 21 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 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. 20181208512 de 10/10/2018, la señora Carolina Quintero Arias, actuando en calidad de apoderada de la Sociedad MYLAN LABORATORIES LIMITED, con domicilio en India, presentó solicitud de concesión del Registro Sanitario para el producto BENDAMUSTINA CLORHIDRATO PARA INYECCION 100 mg/Vial, en la modalidad Importar y Vender, a favor de MYLAN LABORATORIES LIMITED, con domicilio en India.

Que mediante auto No. 2020006886 de fecha 16/06/2020, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cumplimiento de los siguientes requerimientos: BPM, forma farmacéutica, Presentaciones comerciales, fórmula de lote estandarizado, materias primas, estudios de estabilidad, artes de material de envase y empaque, poder y autorización para importar.

Que mediante escrito No. 20201188278 del 14/10/2020, la señora María Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad MYLAN LABORATORIES LIMITED con domicilio en INDIA., presentó respuesta satisfactoria al auto antes mencionado.

Que mediante alcance con escrito No. 20241131460 de 29/05/2024, la señora María Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de Apoderada de la sociedad MYLAN LABORATORIES LIMITED con domicilio en INDIA., allega inserto corregido de acuerdo con lo conceptuado en comunicación interna 20203012510.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20181208512 de 10/10/2018, respuesta al auto radicado No. 20201188278 del 14/10/2020 y alcance con radicado No. 20241131460 del 29/05/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Certificado No. UK GMP 20807 Insp GMP 20807/1275261-0007, emitido por la autoridad competente de Reino Unido (MHRA) certificó que el establecimiento MYLAN LABORATORIES LIMITED – ONCO THERAPIES (OTL), ubicado en PLOT NO 284/B, BOMMASANDRA JIGANI LINK ROAD INDUSTRIAL AREA, JIGANI HOBLI, ANEKAL TALUK, BANGALORE, IN-560105, India cuenta con Buenas Prácticas de Manufactura, con vigencia hasta el 11/12/2020.

No obstante, una vez consultada la página de la EUDRA, se observa que la vigencia de los certificados de BPM fue ampliada automáticamente hasta finales de 2024.

Que el inserto referido en las etiquetas de envase y empaque y allegado mediante alcance con radicado No. 20241131460 del 29/05/2024, contiene la información de contraindicaciones, precauciones y advertencias aprobadas por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta 06 del 2012 numeral 3.1.1.1 y Acta No. 24 de 2019 SEM numeral 3.1.9.8.

Que los artes del material de envase y empaque (caja y etiqueta), presentados mediante radicado No. 20201188278 del 14/10/2020 folios (47 a 48), cumplen con lo dispuesto en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que se evidencia por parte de este despacho, los estudios de estabilidad naturales para 3 lotes en la presentación solicitada en los tiempos 0,3, 6, 9, 12, 18, 22 y 24 meses en condiciones de zona climática IV (30°C +/- 2°C, 65% H.R. +/- 5 % H.R.), y en condiciones aceleradas (40+/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R.) por 6 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil es de 24 meses que se aprobara en la presente Resolución.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, acta de Comisión Revisora No. 06 de 2012 numeral 3.1.1.1, acta de Comisión Revisora No. 24 de 2019 numeral 3.1.9.8 y

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

RESOLUCIÓN No. 2024053470 DE 21 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 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.

la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. - Conceder REGISTRO SANITARIO

PRODUCTO: BENDAMUSTINA CLORHIDRATO PARA INYECCION 100 mg/ Vial
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021659
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES): MYLAN LABORATORIES LTD, ubicado en Plot No 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills, Hyderabad, Telangana, 500034, India.
FABRICANTE(S): MYLAN LABORATORIES LIMITED, ONCO THERAPIES (OTL), ubicado en Plot No 284/B, Bommasandra Jigani Link Road Industrial Area, Jigani Hobli, Anekal Taluk, Bangalore, In-560105, en India
IMPORTADOR(ES): PHARMARIS COLOMBIA S.A.S., ubicado en Autopista Norte No. 106-25 oficina 103, en Bogotá D.C.
VENTA: Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN: Infusión intravenosa
PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada vial de vidrio tipo I ámbar contiene 100 mg de bendamustina clorhidrato.
PRESENTACIÓN
COMERCIAL: Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I color ámbar, con tapón de caucho de 20 mm gris y agrafe Flip-Off amarillo dorado
INDICACIONES: LLC: Indicado en pacientes para los que la quimioterapia de combinación con fludarabina no sea adecuada.
LNH: Linfomas no-hodgkin indolentes en pacientes que hayan empeorado tras el tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab.
MM: En combinación con prednisona para pacientes mayores de 65 años no elegibles para trasplante autólogo de células germinales y que, en el momento del diagnóstico, presenten una neuropatía clínica que impida el empleo de un tratamiento que contenga talidomida o bortezomib.

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:

Contraindicado en pacientes hipersensibles a la bendamustina o a cualquier ingrediente de la formulación, incluido el manitol o el componente del envase.

Advertencias y precauciones:

mielosupresión

el clorhidrato de bendamustina causó mielosupresión grave (grado 3-4) en el 98% de los pacientes en los dos estudios de LNH. tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión, en relación con

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

RESOLUCIÓN No. 2024053470 DE 21 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 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.

sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia de grado 3 y neumonía por infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, se debe controlar con frecuencia leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb) y neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos sanguíneos fueron monitoreados cada semana inicialmente. Los recuentos hematológicos más bajos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos en la dosis y/o reducciones posteriores si no se produce recuperación a los valores recomendados para el primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el RAN debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

En ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización de clorhidrato de bendamustina se han reportado casos de infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte en pacientes adultos y pediátricos. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina son más susceptibles a las infecciones. Se debe aconsejar a los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con clorhidrato de bendamustina que se pongan en contacto con un médico inmediatamente si tienen síntomas o signos de infección. Los pacientes tratados con clorhidrato de bendamustina corren el riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis y herpes zoster. Los pacientes deben someterse a vigilancia (incluida la monitorización clínica y de laboratorio, la profilaxis y el tratamiento) de la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxia y reacciones a la infusión

Las reacciones de infusión al clorhidrato de bendamustina han ocurrido comúnmente en ensayos clínicos. los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. en raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y anafilactoides graves, particularmente en el segundo ciclo de terapia y en los posteriores. se debe monitorear clínicamente la aparición de reacciones graves y suspender el medicamento si aparecen. se recomienda preguntar a los pacientes sobre síntomas sugestivos de reacciones a la infusión después de su primer ciclo de terapia. los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peor no deben ser reexpuestos al fármaco. se pueden considerar medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan experimentado reacciones de infusión de grado 1 o 2.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado con clorhidrato de bendamustina se ha reportado en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. tiende a presentarse dentro del primer ciclo de tratamiento del clorhidrato de bendamustina y, sin intervención puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y una estrecha vigilancia de la química sanguínea, en particular los

Página 3 de 6

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

RESOLUCIÓN No. 2024053470 DE 21 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 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.

niveles de potasio y ácido úrico. el alopurinol también se ha usado durante el inicio de la terapia con clorhidrato de bendamustina. sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad grave para la piel cuando se administran concomitantemente clorhidrato de bendamustina y alopurinol.

Reacciones cutáneas

Se han reportado reacciones cutáneas fatales y graves con el tratamiento con clorhidrato de bendamustina en ensayos clínicos e informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen reacciones cutáneas tóxicas [síndrome de stevens-johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema bulloso y exantema. los eventos ocurrieron cuando se administró clorhidrato de bendamustina como agente único y en combinación con otros agentes anticancerosos o alopurinol.

Cuando ocurren reacciones en la piel, pueden ser progresivas y aumentar su gravedad con un tratamiento adicional. se debe vigilar de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. si las reacciones cutáneas son graves o progresivas, suspenda o suspenda el clorhidrato de bendamustina.

Hepatotoxicidad

se han notificado casos graves y fatales de daño hepático con la inyección de clorhidrato de bendamustina. la terapia de combinación, la enfermedad progresiva o la reactivación de la hepatitis B fueron factores de confusión en algunos pacientes. la mayoría de los casos se notificaron dentro de los primeros tres meses de inicio de la terapia. monitoree las pruebas de química hepática antes y durante la terapia con bendamustina.

Otras malignidades

Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con clorhidrato de bendamustina, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial.

Lesión por extravasación

Se han reportado extravasaciones de clorhidrato de bendamustina en la comercialización posterior, lo que resulta en hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. asegurar un buen acceso venoso antes de comenzar la infusión de clorhidrato de bendamustina y monitorear el sitio de infusión intravenosa para enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de clorhidrato de bendamustina.

Toxicidad embrio-fetal

El clorhidrato de bendamustina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. la administración de dosis únicas intraperitoneales de bendamustina en ratones y ratas durante la organogénesis causó un aumento en las reabsorciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución del peso fetal.

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

RESOLUCIÓN No. 2024053470 DE 21 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 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.

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 la normatividad sanitaria 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.

Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación

VIDA ÚTIL:

VIDA ÚTIL DEL

PRODUCTO

RECONSTITUIDO:

El producto reconstituido con 10 ml de agua para inyección y luego diluido con solución de cloruro de sodio al 0.9% a 500 ml, en bolsa de polietileno, es estable por 48 horas almacenado de 2°C – 8°C

CONDICIONES DE

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.

EXPEDIENTE No.:

20152514

RADICACIÓN No.:

20181208512

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los bocetos de envase y/o empaques (caja plegadiza y etiqueta) allegados como respuesta al auto mediante Radicado No. 20201152704 del 31/08/2020 folios (47 a 48) e inserto allegado con radicado No. 20241131460 del 29/05/2024, los cuales deberán ajustar sus textos de acuerdo con lo dispuesto en la presente Resolución y el artículo 72 y/o 78 74 del Decreto 677 /95 y en los cuales debe 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/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 22 y 24 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30±2°C; 65%; H.R. +/- 5 % H.R.) y (40+/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R.).

Se justificó el almacenamiento por 48 horas con estudios de estabilidad naturales a temperatura de 2°C -8°C del medicamento reconstituido en Agua para Inyección y diluido con Solución de Cloruro de Sodio estéril al 0.9% a 500ml, para su administración vía intravenosa en solución para infusión. 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 17.25 de la resolución 1160 de 2016.

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR de manera personal, de conformidad con lo previsto en el artículo 67 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado de la Sociedad MYLAN LABORATORIES LTD, 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

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

RESOLUCIÓN No. 2024053470 DE 21 de Noviembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 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.

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.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 21 de Noviembre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: scifuentesm, Técnico: evalderramap Revisó: cordina_medicamentos