

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

RESOLUCIÓN No. 2024055713 DE 3 de Diciembre 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 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. 20201254883 del 30/12/2020, el señor Kamlesh Thakkar, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S., solicitó concesión de registro sanitario para el producto AUROBENDOKEY 100 (Bendamustina clorhidrato 2.5 mg/mL), en la modalidad importar y vender, a favor de AUROBINDO PHARMA LIMITED, con domicilio en India.

Que mediante Auto No. 2022005851 del 19/07/2022, el INVIMA solicitó al Interesado aclarar y complementar la información allegada con el fin de continuar el trámite de solicitud de concesión de registro sanitario para el producto de la referencia respecto a: BMP, presentación comercial, materias primas, estabilidad, impurezas elementales, artes del material de envase y empaque, inserto y contrato.

Que mediante Radicado No. 20221197334 de 01/09/2022, el señor Arvind Kumar Upadhyay actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S., presentó respuesta al auto antes mencionado.

Que mediante Radicado INVIMA interno No. 20243007325 del 10/05/2024, el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita la corrección a diferentes puntos sobre la evaluación del inserto allegado mediante Radicado No. 20201254883 del 30/12/2020, expediente 20195365.

Que mediante Radicado No. 20241182874 del 22/07/2024, el interesado presentó anexo al expediente en el sentido de allegar el inserto actualizado.

Que mediante Radicado No. 20241290966 del 12/11/2024, el interesado presentó anexo al expediente en el sentido de allegar el inserto actualizado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado mediante Radicados No. 20201254883 del 30/12/2020, la respuesta al auto realizada con el comunicado No. 20221197334 de 01/09/2022 y anexos al expediente con Nos. 20241182874 de 22/07/2024 y 20241290966 del 12/11/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Radicado No. 20221197334 del 01/01/2022 y anexo al expediente No. 20241182874 del 22/07/2024, el interesado presentó respuesta satisfactoria al auto No. 2022005851 de 19/07/2022.

Que una vez revisada la página de la EUDRA y de conformidad con el Decreto 335 de 2022, se procede a verificar la vigencia del Certificado de las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante, de lo cual se encuentra que el certificado No. FT055/MH/001/2018 del 30/01/2023, emitido por la Autoridad Nacional de Salud y Medicamentos de Portugal, establece la capacidad y el alcance al establecimiento EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED, ubicado en Survey No 550 551 And 552, Kolthur Village Shameerpet Mandal, Medchal Malkajgiri District, Medchal, Hyderabad, 500101, India, para fabricar medicamentos en área de productos: Estériles, Asépticamente Preparados, Liofilizados con vigencia hasta el 25/11/2025.

Que mediante Resolución No. 2023002141 de 02/20/2023, el INVIMA concedió Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento LOGICALL S.A., ubicado en la Cra. 106 No. 15A - 25, Manzana 9 Bodega 16, Zona Franca de Fontibón, en Bogotá D.C., para el acondicionamiento secundario (codificado, etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, termoencogido y colocación de inserto y/o stickers) de medicamentos estériles y no estériles, con base en principios activos que requieren y no requieren áreas especiales de manufactura, en todas las formas farmacéuticas sólidas, líquidas y semisólidas que requieran y no requieran cadena de frío, con vigencia hasta el 03/03/2026.

Que el interesado allegó informe de radicación de solicitud de signos distintivos expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca AUROBENDOKEY, cuyo titular es la sociedad

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

RESOLUCIÓN No. 2024055713 DE 3 de Diciembre 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 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.

AUROBINDO PHARMA LIMITED. La marca es de carácter nominativa y se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5.

Que los artes de los materiales de envase y empaque (Etiqueta y Caja plegadiza) de la presentación comercial allegados mediante Radicado No. 20221197334 de 01/09/2022, cumplen con lo dispuesto en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995, se encuentran conforme a la información aprobada, en el Acta No. 06 de 2012 SEMPB, numeral 3.1.1.1 y el Acta No. 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.8 y por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que una vez revisado el Inserto allegado mediante Radicado No. 20241182874 de 22/07/2024 se encuentra que corresponde con la información que el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora mediante comunicación interna INVIMA No. 20243007325 de fecha 10/05/2024, solicito complementar según lo establecido en las siguientes Actas, 24 de 2019 SEM; Acta 43 de 2012 SEMPB; Acta 31 de 2012 SEMPB y Acta 06 de 2012.

No obstante, el interesado debe incluir la información sobre *Extravasación*, que ya fue evaluada por el Grupo de Apoyo de las Salas y retirada al momento de incluir lo relacionado con Cáncer de piel no melanoma y Otras malignidades solicitadas por el Grupo de Apoyo de las Salas: *“Una inyección extravasal debe ser detenida inmediatamente. La aguja debe ser retirada después de una corta aspiración. A continuación, el área de tejido afectada debe enfriarse. El brazo debe ser elevado. Los tratamientos adicionales como el uso de corticosteroides no tienen un beneficio claro”*

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados en el Radicado No. 20201254883 del 30/12/2020 y respuesta al auto realizada con el radicado No. 20221197334 del 01/09/2022, cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo fueron realizados con la frecuencia de tiempos 0, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura (40°C +/- 2°C) y humedad (75% +/- 5% HR) y 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, bajo condiciones de temperatura (30°C +/- 2°C) y humedad (75% +/- 5% HR), los cuales soportan un tiempo de vida útil de veinticuatro (24) meses bajo condiciones de almacenamiento (30°C / 75% HR).

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, el Acta No. 06 de 2012 SEMPB, numeral 3.1.1.1, Acta 24 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.8, 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 al
PRODUCTO: AUROBENDOKEY 100

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2024M-0021671

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR: AUROBINDO PHARMA LIMITED, con domicilio en Plot No. 2 Maitrivihar, Ameerpet, Hyderabad-500 038, India

FABRICANTE: EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED, en Survey No 550 551 And 552, Kolthur Village Shameerpet Mandal, Medchal Malkajgiri District, Medchal, Hyderabad, 500101, India

IMPORTADOR: AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S., en calle 100 No. 17A - 36 Oficina 1003, Bogotá D.C.

ACONDICIONADOR: LOGICALL S.A., en la Cra. 106 No. 15A - 25, Manzana 9 Bodega 16, Zona Franca de Fontibón, Bogotá D.C.

VENTA: Con Formula Facultativa

FORMA FARMACEUTICA: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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

RESOLUCIÓN No. 2024055713 DE 3 de Diciembre 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 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.

VIA ADMINISTRACIÓN:	Intravenosa
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada Vial de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene Bendamustina Clorhidrato 100 mg
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja x 1 vial de vidrio tipo I ámbar tapón de bromobutilo y agrafe de aluminio
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:	Contraindicaciones: 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: <i>Mielosupresión</i> 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 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 $\geq 75 \times 10^9/L$. <i>Infecciones</i> 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.

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

RESOLUCIÓN No. 2024055713 DE 3 de Diciembre 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 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 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 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.

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

RESOLUCIÓN No. 2024055713 DE 3 de Diciembre 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 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.

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.

OBSERVACIONES:

Medicamento Esencial. 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.

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 vigentes.

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:

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original, protegido de la luz.

EXPEDIENTE No.:

20195365

RADICACIÓN No.:

20201254883

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque (Etiqueta y Caja plegadiza) allegados mediante radicado No. 20221197334 del 01/09/2022, para la presentación comercial aprobada, en los cuales deberán incluir el número del registro sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

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

RESOLUCIÓN No. 2024055713 DE 3 de Diciembre 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 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: APROBAR el Inserto allegado mediante Radicado No. 20241182874 del 22/07/2024.

ARTICULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad acelerada a tiempo de 6 meses bajo condiciones de temperatura ($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y humedad relativa ($75 \pm 5\%$), y estudios de estabilidad naturales a tiempo de 24 meses bajo condiciones de temperatura ($30 \pm 2^{\circ}\text{C}$) y humedad relativa ($75 \pm 5\%$). 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, de acuerdo con el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS.

ARTICULO QUINTO: 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 misma, 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 SEXTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 3 de Diciembre de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: mgomezv, Técnico: sgdoyhe Revisó: cordina_medicamentos