

RESOLUCIÓN No. 2025001256 DE 15 de Enero de 2025
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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Radicado No. 20211287553 del 20/12/2021, la Señora Sonia Mercedes Tolosa Galeno, actuando en calidad de apoderado de la sociedad HOLLAND GROUP SAS con domicilio en Cali - Valle, solicita concesión del Registro Sanitario para el producto PIPERACILINA SÓDICA Y TAZOBACTAM SÓDICO POLVO PARA INYECCIÓN 4.5g, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de HOLLAND GROUP SAS con domicilio en Cali - Valle.

Que mediante Auto No. 2024010249 del 12/06/2024, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cumplimiento de los siguientes requerimientos: Forma farmacéutica, presentaciones Comerciales, Proceso de fabricación, Materias primas, Estudios de estabilidad, Artes, Inserto

Que mediante Radicado No. 20241195706 del 02/08/2024, la interesada presentó respuesta satisfactoria al auto antes mencionado.

Que mediante Radicado 20241306382 del 26/11/2024 la interesada allega anexo al expediente aclarando que el nombre del producto es Piperaciclina Sodica y Tazobactam Polvo para Reconstituir a Solución Inyectable 4.5 g

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con Radicado No. 20211287553 del 20/12/2021 y Radicados No 20241195706 del 02/08/2024 y 20241306382 del 26/11/2024 como respuesta al Auto No. 2024010249 del 12/06/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Resolución No 2024000409 de 09/01/2024 el INVIMA concede la Renovación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura del Fabricante de Producto Terminado Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. con domicilio en, No. 1 Ruiyang Road, Yiyuan County, Shandong Province, República Popular de China. para la FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS se encuentra autorizado para fabricar medicamentos de uso humano de tipo Productos Estériles solidos: polvos para reconstituir para formas farmacéuticas solidas Tabletas. El documento se considera vigente hasta el 31/01/2027.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante Radicado No. Radicado No. 20211287553 del 20/12/2021 folios 435-448, cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad acelerada fueron realizados en 03 lotes a escala industrial fabricados por el establecimiento Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. con domicilio en, No. 1 Ruiyang Road, Yiyuan County, Shandong Province, República Popular de China, y material de envase Vial de Vidrio USP tipo II transparente con tapon de caucho butílico gris y agrafe Flip-off azul con frecuencia de tiempos 0, 1, 2, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura (40°C +/- 2°C) y humedad (75% HR +/- 5 % HR).

Los estudios de estabilidad natural fueron realizados en 03 lotes a escala industrial fabricados por el establecimiento Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd., con domicilio en, No. 1 Ruiyang Road, Yiyuan County, Shandong Province, República Popular de China, y material de envase Vial de Vidrio USP tipo II transparente con tapon de caucho butílico gris y agrafe de aluminio Flip-off azul, con frecuencia de tiempos de análisis 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses, bajo condiciones de temperatura (30°C +/- 2°C) y humedad (75% +/- 5% HR), los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de treinta y seis (36) meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% HR.

Que mediante Radicado No 20241195706 del 02/08/2024 folios 30- 46 se allegan los estudios de estabilidad del producto reconstituido: Una vez reconstituido almacenado bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% el producto debe emplearse dentro de las 24 horas siguientes.

Que los artes de material de envase etiquetan y material de empaque: Caja Plegadiza, allegados mediante el Radicado No. Radicado No 20241195706 del 02/08/2024 folios 48- 49, cumplen con lo establecido en los Artículos 72, y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión 2024, allegado mediante Radicado No 20241195706 del 02/08/2024 folios

RESOLUCIÓN No. 2025001256 DE 15 de Enero de 2025
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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

51-52, este se corresponde con la información farmacológica conceptuada en el Acta No. 12 SEMPB de 2015 Numeral 3.4.2, Acta No 13 SEMPB de 2015 Numeral 3.13.15 y Acta No 07 SEM de 2022 Numeral 3.1.9.8 Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. . 4.1.1.1.N60 , que contiene los principios activos Piperacilina Sódica equivalente a Piperacilina 4g + Tazobactam Sódico equivalente a Tazobactam 0.5 g en la forma farmacéutica Polvo para reconstituir a solución inyectable y el Acta No. 12 SEMPB de 2015 Numeral 3.4.2, Acta No 13 SEMPB de 2015 Numeral 3.13.15, Acta No 07 SEM de 2022 Numeral 3.1.9.8 de la Comisión Revisora 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:	Piperaciclina Sódica y Tazobactam Polvo para Reconstituir a Solución Inyectable 4.5 g
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2025M-0021717
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	HOLLAND GROUP SAS con domicilio en la Carrera 100 No. 16-321 oficina 1104 edificio Jardín Central- Cali- Valle.
FABRICANTE:	Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. con domicilio en No. 1 Ruiyang Road, Yiyuan County, Shandong Province, República Popular de China
IMPORTADOR:	HOLLAND GROUP SAS con domicilio en la Carrera 100 No. 16-321 oficina 1104 edificio Jardín Central- Cali- Valle.
PRINCIPIOS ACTIVOS.	Cada vial contiene: Piperacilina Sódica equivalente a Piperacilina 4g + Tazobactam Sódico equivalente a Tazobactam 0.5 g
CONDICION DE VENTA:	Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Polvo Estéril para reconstituir a Solución Inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN:	Intravenosa
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja con 25 Viales de Vidrio USP tipo II transparente con tapón de caucho butílico gris y agrafe Flip-off azul con 4.5 g por cada vial.
INDICACIONES:	Para el tratamiento de infecciones sistémicas o localizadas causadas por bacterias gram positivas y gram negativas aerobias y anaerobias susceptibles a piperacilina / tazobactam o a sólo piperacilina descritas a continuación: infecciones del tracto respiratorio bajo en adultos, infecciones del tracto urinario, infecciones intra-abdominales, infecciones de la piel y de tejidos blandos, septicemia bacterial, Infecciones ginecológicas, incluyendo endometritis de postparto y enfermedad pélvica inflamatoria, neutropenia febril en combinación con aminoglicósidos, infecciones del hueso y articulaciones, infecciones polimicrobianas (por microorganismos aerobios y anaerobios, gram positivos y gram negativos). Niños: neutropenia febril en pacientes pediátricos en combinación con un aminoglicósido, infecciones intra-abdominales en niños con edad igual o mayor a 2 años. Infecciones de piel y tejidos blandos, celulitis con y sin complicación, abscesos cutáneos, infecciones de pie diabético/isquemia causada por microorganismos resistentes a piperacilina y staphylococcus aureus productor de beta lactamasa.
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

RESOLUCIÓN No. 2025001256 DE 15 de Enero de 2025
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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier otro agente antibacteriano tipo penicilina o a cualquiera de los excipientes.

Antecedentes de reacción alérgica severa aguda a otros principios activos β -lactámicos (por ejemplo, cefalosporinas, monobactam o carbapenem) o a inhibidores de β -lactamasa.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias especiales y precauciones para el uso.

Advertencias especiales.

Prescripción antibiótica adecuada:

La selección de piperacilina/tazobactam para el tratamiento de un paciente debe considerar la idoneidad de usar una penicilina semisintética de amplio espectro, fundamentada en factores como la gravedad de la infección y la prevalencia de resistencia a otros agentes antibacterianos adecuados.

Reacciones graves de hipersensibilidad

Antes de iniciar el tratamiento con piperacilina/tazobactam, se debe averiguar cuidadosamente cualquier reacción previa de hipersensibilidad a las penicilinas, a otros agentes β -lactámicos (por ejemplo, cefalosporina, monobactam o carbapenem) y otros alérgenos. Se han recibido informes de reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente fatales (anafilácticas/anafilactoides, [incluido choque anafiláctico]) en pacientes bajo tratamiento con penicilinas, incluido este producto.

Es más probable que estas reacciones ocurran en personas con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren discontinuación del antibiótico y pueden requerir la administración de adrenalina y otras medidas de emergencia.

Piperacilina Sodica y Tazobactam Polvo para Reconstituir a Solución Inyectable 4.5 g puede causar reacciones adversas cutáneas graves tales como el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Reacción Adversa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada (PEAG) (ver sección 4.10 Reacciones adversas). Si los pacientes desarrollan erupción cutánea se deben monitorear de cerca y en caso de que las lesiones empeoren debe interrumpirse la administración del producto.

Se han observado casos raros de linfocitosis hemofagocítica (HLH) después del tratamiento (> 10 días) con piperacilina tazobactam, a menudo como una complicación de DRESS. La HLH es una activación inmunitaria patológica que conduce a una inflamación sistémica excesiva y puede poner en peligro la vida, por lo que el diagnóstico precoz y el inicio rápido de la terapia inmunosupresora son esenciales. Los signos y síntomas característicos incluyen fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia y hemofagocitosis. Si se sospecha que piperacilina tazobactam es un posible desencadenante, se debe interrumpir el tratamiento.

Colitis pseudomembranosa.

La colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos puede manifestarse con diarrea severa persistente que puede ser potencialmente fatal. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante y después del tratamiento antibacteriano. En estos casos, se debe suspender la administración del producto.

PRECAUCIONES

Sangrado:

RESOLUCIÓN No. 2025001256 DE 15 de Enero de 2025
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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Algunos pacientes que estaban recibiendo antibióticos β -lactámicos han presentado manifestaciones hemorrágicas. Algunas veces estas reacciones se han asociado con alteraciones en las pruebas de coagulación como tiempos de coagulación, tiempo de protrombina y agregación plaquetaria y ocurren con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal.

En caso de que se presenten manifestaciones hemorrágicas, debe discontinuarse el antibiótico e iniciarse el tratamiento apropiado.

Sodio

Piperacilina Sodica y Tazobactam Polvo para Reconstituir a Solución Inyectable 4.5 g contiene 2,84 mEq (65 mg) de sodio por gramo de piperacilina que puede aumentar la ingesta total de sodio del paciente. Debe considerarse en pacientes con dieta controlada de sodio.

Hipopotasemia.

La hipopotasemia puede ocurrir en pacientes con baja reserva de potasio o aquellos que se encuentren recibiendo medicamentos concomitantes que pueden disminuir los niveles de potasio; en dichos pacientes es aconsejable que se hagan determinaciones periódicas de electrolitos.

Leucopenia y neutropenia.

Puede ocurrir leucopenia y neutropenia especialmente durante el tratamiento prolongado. Por lo tanto, debe realizarse una evaluación periódica de la función hematopoyética.

Convulsiones.

Como sucede con el tratamiento con otras penicilinas, pueden ocurrir complicaciones neurológicas en forma de convulsiones (ataques) cuando se administran altas dosis, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal

Sobreinfección.

El tratamiento con piperacilina/tazobactam puede generar la aparición de organismos resistentes que podrían causar sobreinfección.

Como sucede con el tratamiento con otros antibióticos, el uso de este medicamento puede llevar a sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluidos hongos.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante el tratamiento. Si llega a ocurrir una sobreinfección deberán tomarse las medidas apropiadas

Deterioro renal.

Debido a su nefrotoxicidad potencial (ver sección 4.10, Reacciones adversas), piperacilina/tazobactam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes en tratamiento de hemodiálisis. La dosis intravenosa y los intervalos de administración deben ajustarse al grado de deterioro de la función.

En un análisis secundario utilizando datos importantes de un ensayo multicéntrico, aleatorizado- controlado, se examinó la tasa de filtración glomerular (TFG) después de la administración de antibióticos de uso frecuente en pacientes críticamente enfermos, el uso de piperacilina/tazobactam se asoció con una menor tasa de mejora reversible de la TFG en comparación con otros antibióticos. Este análisis secundario concluyó que piperacilina/tazobactam fue la causa de la recuperación renal tardía en estos pacientes.

El uso combinado de piperacilina/tazobactam y vancomicina puede estar asociado con una mayor incidencia de insuficiencia renal aguda.

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 con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del

OBSERVACIONES:

RESOLUCIÓN No. 2025001256 DE 15 de Enero de 2025
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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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 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.

VIDA ÚTIL:

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

CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C, en su envase y empaque original

EXPEDIENTE No.:

20218987

RADICACIÓN No.:

20211287553

ARTICULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase: Etiqueta y material de empaque: Caja Plegadiza, allegados mediante el Radicado No 20241195706 del 02/08/2024 folios 48- 49 para la presentación comercial aprobada, en los cuales deberá incluirse el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTICULO TERCERO: APROBAR el Inserto versión 29-11-2023, allegado mediante Radicado No 20241195706 del 02/08/2024 folios 51-52.

ARTICULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución se soportó con estudios naturales en 03 lotes a escala industrial hasta el mes 36 en condiciones de humedad y temperatura ($75\% \pm 5\%HR$ y $30^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$), con estudios acelerados por 06 meses bajo condiciones de humedad y temperatura ($75\% \pm 5\%HR$ y $40^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$). El interesado debe continuar con lotes industriales los estudios de estabilidad (On-going) como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de acuerdo con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016 en los plazos establecidos en su artículo 10.

ARTICULO QUINTO.- NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado del titular del registro sanitario, del 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 a la notificación de esta, 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.

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 15 de Enero de 2025.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTORA TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: msobrinom, Técnico: abermudezd Revisó: cordina_medicamentos