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

RESOLUCIÓN No. 2024000830 DE 11 de Enero 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. 20231144159 del 31/05/2023, el señor Ricardo Dorado Hurtado actuando en calidad de apoderado de la sociedad PROCAPS S.A., con domicilio en Barranquilla - Atlántico, solicita la concesión del Registro Sanitario para el producto NEUCLER® 200 mg polvo para reconstituir a solución inyectable, en la modalidad de fabricar y vender, a favor de PROCAPS S.A. con domicilio en Barranquilla – Atlántico.

Que mediante Oficio Comisorio No. AC 3000-0192-2023, funcionarios del INVIMA realizaron visita presencial a las instalaciones del laboratorio fabricante PHARMAYECT S.A. (ANTES FARMIONNI SCALPI S.A.) PLANTA DE LÍQUIDOS ESTÉRILES, ubicado en la Carrera 129 No 22 B – 57 Interior 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 33, 36 y 40 en Bogotá D.C., el día 13/07/2023, con el fin de verificar la información técnica del producto NEUCLER® 200 mg polvo para reconstituir a solución inyectable, para el cual se revisó la información requerida sobre: 1. Formulario, 2. BPM, 3. Artes, 4. Materias primas, 5. Validaciones, 6. Estabilidad y 7. Presentaciones comerciales.

Que mediante Radicado No. 20231226445 del 24/08/2023, el interesado presentó como alcance al radicado inicial las respuestas a los requerimientos evaluados durante la visita en la planta de fabricación.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado mediante Radicado No. 20231144159 del 31/05/2023 y alcance No. 20231226445 del 24/08/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Radicado No. 20231226445 del 24/08/2023, el interesado allegó la información requerida y verificada en planta el 13/07/2023, conforme al Oficio Comisorio No. 3000-0192-2023.

Que mediante Resolución No. 2022500647 del 02/03/2022, el INVIMA concedió certificación de Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento PHARMAYECT S.A. (ANTES FARMIONNI SCALPI S.A.) PLANTA DE LÍQUIDOS ESTÉRILES ubicado la Carrera 129 No 22 B – 57 Interior 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 33, 36 y 40 en Bogotá D.C., para fabricar medicamentos en áreas de productos: ESTÉRILES, COMUNES, SOLIDOS: LIOFILIZADOS DE PEQUEÑO VOLUMEN (VIALES), con una vigencia hasta el 24/03/2025.

Que la marca NEUCLER® se encuentra registrada en la Clasificación No. 5 de Productos Farmacéuticos en la Superintendencia de Industria y Comercio, a favor de la sociedad PROCAPS S.A., con una vigencia hasta el 19/01/2027.

Que los artes de los materiales de envase y empaque (Estuche, Etiqueta, e Inserto) de la presentación comercial allegados mediante Radicado No. 20231226445 del 24/08/2023, cumplen con lo dispuesto en el Artículo 72 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que el Inserto allegado mediante Radicado No. 20231226445 del 24/08/2023, se encuentra acorde al concepto emitido en la Acta No. 35 de 2012 SEMPB Numeral 3.3.7; Acta No. 13 de 2013 SEMPB Numeral 3.3.12 y Acta No. 22 de 2020 SEM Numeral 3.1.9.2.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10, la Acta No. 35 de 2012 SEMPB Numeral 3.3.7., Acta No. 13 de 2013 SEMPB Numeral 3.3.12., Acta No. 22 de 2020 SEM Numeral 3.1.9.2., y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

RESOLUCIÓN No. 2024000830 DE 11 de Enero 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.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO: NEUCLER® 200 mg polvo para reconstituir a solución inyectable
REGISTRO SANITARIO No.:INVIMA 2024M-0021229
TIPO DE REGISTRO: FABRICAR Y VENDER
TITULAR(ES): PROCAPS S.A. ubicado en la Calle 80 No. 78B – 201, en Barranquilla.
FABRICANTE(S): PHARMAYECT S.A. ubicado en la Carrera 129 No 22 B – 57 Interior 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 33, 36 y 40, en Bogotá D.C.
VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACÉUTICA: POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE
VÍA ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA
PRINCIPIO ACTIVO: Cada Vial contiene Voriconazol 200 mg.

PRESENT. COMERCIAL: - Un (1) Vial de Vidrio Tipo I Transparente, Tapón de caucho, y Agrafe Flip Off Rojo, en caja plegadiza.

INDICACIONES: Tratamiento de infecciones sistémicas por *Candida*, *Fusarium spp, Scedosporium spp* y aspergilosis. Medicamento antifungico alternativo en la profilaxis de pacientes que están en alto riesgo de desarrollar infecciones fúngicas invasivas, como los pacientes receptores de trasplantes de médula ósea (TMO).

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 con hipersensibilidad conocida al voriconazol o a cualquiera de los excipientes. Está contraindicado administrar concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida, quinidina, sirolimus, rifampicina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, ritonavir, alcaloides del ergot y hierba de San Juan. Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Advertencias y precauciones:

Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Riesgo de zigomicosis. Embarazo.

Hipersensibilidad: Se debe tener precaución cuando se prescriba voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Reacciones relacionadas con la infusión: Durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol, se observaron reacciones relacionadas con la infusión, predominantemente enrojecimiento facial y náuseas. Dependiendo de la severidad de los síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Eventos adversos cardíacos: Algunos azoles, incluido el voriconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia post-comercialización, se han presentado casos raros de torsade de pointes en pacientes que toman voriconazol. Esos casos ocurrieron en pacientes gravemente enfermos, con múltiples factores de riesgo que generan confusión, como historia de quimioterapia cardiotóxica, cardiomiopatía, hipocalemia y medicamentos concomitantes que pudieron haber sido contribuyentes. Voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes con condiciones potencialmente proarrítmicas como:

• Prolongación del QT, congénita o adquirida
• Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca
• Bradicardia sinusal
• Arritmias sintomáticas
• Uso concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Alteraciones electrolíticas, como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser controladas y corregidas, si es necesario, antes de iniciar y durante el tratamiento con voriconazol.

Se condujo un estudio en voluntarios sanos, que examinó el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol, hasta 4 veces mayores que la dosis diaria usual. Ningún sujeto de ningún grupo tuvo un incremento en el QTc de > 60 mseg a partir de la línea de base.

Ningún sujeto experimentó un intervalo superior umbral que potencialmente tiene relevancia clínica, de 500 mseg.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos hubo casos de reacciones hepáticas serias, durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo casos fatales). Se observó que los casos de reacciones hepáticas ocurrieron principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (predominantemente malignidades hematológicas). En pacientes sin otros factores de riesgo identificables, ocurrieron reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia. La disfunción hepática usualmente ha sido reversible al descontinuar la terapia.

Monitoreo de la función hepática: Los pacientes que reciben voriconazol deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (AST y ALT) en el inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si se continúa el tratamiento, la frecuencia de monitoreo puede reducirse a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se tornan notablemente elevadas, voriconazol debe interrumpirse, salvo que el criterio médico del riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique el uso continuo.

Eventos adversos visuales: Hay reportes postmercadeo de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos ocurren principalmente en pacientes severamente enfermos con condiciones

subyacentes y/o medicamentos concomitantes, las cuales pueden haber causado o contribuido a la aparición de estos eventos.

Eventos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes severamente enfermos, en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol, estén siendo tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos y que presenten condiciones concurrentes que pueden resultar en función renal disminuida.

Monitoreo de la función renal: Los pacientes deben ser monitoreados para detectar desarrollo de función renal anormal. Esto debe incluir exámenes de laboratorio, particularmente creatinina sérica.

Monitoreo de la función pancreática: Pacientes adultos y niños con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda (por ej. quimioterapia reciente, trasplante hematopoyético de células madre (THCM)), deben ser monitoreados para el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Efectos adversos dermatológicos: Se han reportado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. En caso que un paciente desarrolle una reacción cutánea exfoliativa será preciso suspender la administración de voriconazol.

Adicionalmente, voriconazol ha sido asociado con reacción de fotosensibilidad cutánea. Se recomienda que los pacientes incluyendo los niños eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y el uso de medidas como ropa protectora y protector solar con alto factor (FPS).

Tratamiento a largo plazo: Los siguientes eventos adversos graves se han registrado en relación con el tratamiento con voriconazol a largo plazo:

Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC): En pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, se ha informado carcinoma de células escamosas de la piel y melanoma durante tratamiento a largo plazo Si se producen reacciones fototóxicas, asesoramiento multidisciplinar debe ser buscado y el paciente debe ser derivado a un dermatólogo. Se debe considerar la interrupción de voriconazol. Se debe realizar evaluación dermatológica de forma sistemática y regular, cuando voriconazol se continua a pesar de la aparición de las lesiones relacionadas con fototoxicidad-, para permitir la detección temprana y el manejo de las lesiones premalignas.

En caso que un paciente desarrolle una lesión cutánea con lesiones premalignas de la piel consistentes con carcinoma de células epidermoides o melanoma, será preciso considerar la suspensión de voriconazol.

Periostitis no infecciosa: Se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante durante el tratamiento prolongado con voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor óseo y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis deberá suspenderse voriconazol.

Riesgo de zigomicosis: Se han reportado casos de infecciones por zigomicetos luego del uso prolongado de voriconazol.

Uso pediátrico:

Tratamiento: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de dos años. Se observó una frecuencia superior de elevaciones de las enzimas hepáticas en la población pediátrica. El voriconazol está indicado para pacientes pediátricos con dos o más años de edad. Se ha observado una mayor frecuencia en la elevación de enzimas hepáticas en la población pediátrica, sin embargo se debe monitorear la función hepática tanto en niños como adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años con malabsorción y peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

La frecuencia de reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Como se ha informado evolución hacia SCC, se deben garantizar medidas estrictas de fotoprotección en esta población de pacientes. En los niños que sufren lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigo o efélides, se recomienda evitar el sol, y hacer seguimiento dermatológico, incluso después de la interrupción del tratamiento.

Profilaxis: No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia, de voriconazol en uso profiláctico en pacientes menores de 12 años de edad (no hay suficientes estudios en esta población).

Everolimus (Sustrato de CYP3A4, sustrato de gp P): La coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda debido a que se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus. No existen datos suficientes que permitan dar recomendaciones de dosificación en esta situación.

Fluconazol (Inhibidores de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral produjo aumento significativo en Cmax ABCτ de voriconazol en personas sanas. La reducción de la dosis y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol ue podrían eliminar este efecto no se han establecido. Se recomienda control de eventos adversos asociados con voriconazol si se utiliza después fluconazol.

Efavirenz (Inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4): Cuando voriconazol se coadministra con efavirenz la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas.

Fenitoína (Sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450): Se recomienda control cuidadoso de las concentraciones de fenitoína cuando se coadministra fenitoína con voriconazol.

La utilización concomitante de voriconazol y fenitoína deberá evitarse a menos que el beneficio compense el riesgo.

Ritonavir (Inductor potente de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): La coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) deberá evitarse a menos que la evaluación riesgo/beneficio justifique la utilización de voriconazol.

Metadona (sustrato de la CYP3A4): Se han asociado concentraciones plasmáticas aumentadas de metadona con toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT. Se recomienda monitoreo frecuente de eventos adversos y de toxicidad relacionada con la metadona, durante la coadministración. Se podría requerir disminución de la dosis de la metadona.

Opiáceos de acción corta (sustrato de la CYP3A4): En casos de coadministración con voriconazol debe considerarse la disminución de las dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta con estructura similar al alfentanilo y metabolizados por la CYP3A4 (Ej., sufentanilo). Como el tiempo de vida media de alfentanilo se cuadruplicó cuando se administró concomitantemente con voriconazol y en un estudio, la utilización concomitante de voriconazol con fentanilo produjo un aumento en la ABC 0-∞ de fentanilo en 1.4 veces, puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados con los opiáceos (incluido un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): Será preciso considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p.e., hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de eventos adversos asociados con los opiáceos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 0,046 mg/Vial de sodio hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de Sodio.

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, envasador 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.
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.
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.

VIDA ÚTIL: DOS (2) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: ALMACENAR EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A 30°C.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

RESOLUCIÓN No. 2024000830 DE 11 de Enero 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.

EXPEDIENTE No.: 20256040
RADICACIÓN No.: 20231144159

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** como único diseño para las presentaciones autorizadas, los bocetos de envase y empaque (Estuche, Etiqueta, e Inserto) de la presentación comercial allegados mediante Radicado No. 20231226445 del 24/08/2023, en los cuales deberá incluir el número de Registro Sanitario otorgado en esta Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad acelerados a tiempo de 3 meses bajo condiciones de temperatura (40°C ± 2ºC), y humedad (75% ± 5% H.R.); y estudios de estabilidad naturales a tiempo de 6 meses bajo condiciones de temperatura (30°C ± 2ºC), y humedad (75% ± 5% H.R.). Por tanto, el interesado da cumplimiento al Decreto 677 de 1995, Artículo 22, Parágrafo segundo, en el sentido de presentar los resultados completos de los estudios de envejecimiento natural.

El interesado debe realizar estudios de estabilidad ongoing una vez inicie la producción de lotes industriales y tenerlos disponibles ya que el INVIMA los puede requerir o revisarlos en las visitas de IVC o de inspección, lo anterior teniendo en cuenta que el titular del Registro Sanitario adquiere la obligación de iniciar con lotes industriales los estudios de estabilidad ongoing como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS.

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 de PROCAPS S.A., 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 siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico(E) 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 11 de Enero de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: mgomezv, Técnico: jdiazmo Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Fecha: 2024/01/11 11:58:56 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia