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

**RESOLUCIÓN No. 2024026282 DE 7 de Junio de 2024**
**Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química**

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. 20211132652 del 08/07/2021, la señora LUPERLY SABOGAL MARTINEZ, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S, solicitó concesión del Registro Sanitario para el producto CABAZITAXEL 60 MG/1.5 ML SOLUCIÓN INYECTABLE, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, a favor de la sociedad ADVANON PHARMA PVT. LTD con domicilio en INDIA.

Que mediante Auto No. 2023011693 de 23/11/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, solicitó el cumplimiento de requisitos relacionados con: Información farmacológica, Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante, presentaciones comerciales, formula de lote estandarizado, especificaciones de calidad de materias primas, producto en proceso y producto terminado, estudios de estabilidad, artes del material de envase, empaque e inserto.

Que mediante escrito No. 20241047140 de 28/02/2024, la señora LUPERLY SABOGAL MARTINEZ, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad SICMAFARMA S.A.S presentó respuesta al auto de requerimiento.

## CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado No. 20211132652 del 08/07/2021 y como respuesta al auto radicado No. 20241047140 de 28/02/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante escrito No. 20241047140 de 28/02/2024, el interesado allegó certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. FT068/MH/001/2020 de 15/15/2023, expedido por la autoridad competente de Portugal, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento Jodas Expoim Private Limited, ubicado en Plot No 55 Phase 3, Biotech Park, Karkapatla Village, Markook, Telangana, 502279, India, para la fabricación y acondicionamiento de productos oncológicos en formas farmacéuticas estériles, líquidos de pequeño volumen. Documento vigente hasta 31/03/2024.

Que para efectos de consultar la vigencia del documento, conforme lo establece el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se consultó en la página web https://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do, verificando que el establecimiento Jodas Expoim Private Limited, ubicado en Plot No 55 Phase 3, Biotech Park, Karkapatla Village, Markook, Telangana, 502279, India, cuenta a la fecha con certificación vigente de Buenas Prácticas de Manufactura expedida por la autoridad competente de Portugal, mediante certificado No. FT068/MH/001/2024, basado en inspección realizada el 07/07/2023, con vigencia de tres años partir de esta fecha.

Que revisada la base de datos del INVIMA, el establecimiento LOGIS PHARMA S.A.S., ubicado en la calle 23 # 116-31, parque industrial puerto central, bodega 15, 17 y 18 de Bogotá D.C., cuenta con certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles y no estériles que requieren y no requieren áreas especiales de manufactura, otorgada por el INVIMA mediante Resolución 2021039064 de 09/09/2021 y vigente hasta 01/10/2024.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado, allegados mediante radicado No. 20241047140 del 28/02/2024, cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, Resolución 3157 de 2018 y guías internacionales ICH. Los estudios de estabilidad natural fueron realizados en tres lotes a escala industrial, con el fabricante Jodas Expoim Private Limited, ubicado en Plot No 55 Phase 3, Biotech Park, Karkapatla Village, Markook, Telangana, 502279, India y material de envase VIAL DE VIDRIO TIPO I INCOLORO con tapón de

**RESOLUCIÓN No. 2024026282 DE 7 de Junio de 2024**
**Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química**

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.

caucho, bajo las condiciones de 30°C/ 75% por 36 meses, los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de 36 meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% H.R.

Que los artes de material de envase y empaque (etiqueta del vial y caja plegadiza), allegados mediante radicado No. 20241047140 de 28/02/2024, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20241047140 del 28/02/2024, corresponde con la información aprobada en las actas 37 de 2011 numeral 3.1.5.4; 01 de 2017 numeral 3.1.9.13 y 01 de 2022 numeral 3.1.5.4. de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora. Además, la información técnica/legal que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, y demás normas que los modifican, junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO. -** Conceder REGISTRO SANITARIO al

| | |
|---|---|
| PRODUCTO: | CABAZITAXEL 60 mg/1.5 mL SOLUCIÓN INYECTABLE, |
| REGISTRO SANITARIO No.: | INVIMA 2024M-0021508 |
| TIPO DE REGISTRO: | IMPORTAR Y VENDER |
| TITULAR(ES): | ADVANON PHARMA PVT. LTD con domicilio en India |
| FABRICANTE(S): | JODAS EXPOIM PRIVATE LIMITED ubicado en Plot No 55 Phase 3, Biotech Park, Karkapatla Village, Markook, Telangana, 502279, India |
| IMPORTADOR(ES): | SICMAFARMA S.A.S. ubicado en carrera 19 No 120-71 OF 515, Bogotá D.C. |
| ACONDICIONADOR(ES): | LOGIS PHARMA 360 S.A.S. ubicado en Calle 23 # 116-31, Parque Industrial Puerto Central, Bodega 15, 17 y 18 Bogotá D.C. |
| PRINCIPIO ACTIVO: | Cada vial con 1.5 mL de solución inyectable, contiene 60 mg de Cabazitaxel |
| CONDICIÓN DE VENTA: | Con formula facultativa |
| FORMA FARMACEUTICA: | Solución inyectable |
| VIA ADMINISTRACIÓN: | Intravenosa |
| PRESENTACIÓN COMERCIAL: | Caja con un vial de vidrio tipo I incoloro por 1.5 ml de solución, tapón de caucho, agrafe de aluminio con tapa de plástico flip off de color blanco, más un vial de vidrio tipo I incoloro por 4.5 ml de diluente. |
| INDICACIONES: | Es un inhibidor de los microtúbulos indicado en combinación con Prednisona y Prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas, que hayan recibido previamente un régimen de tratamiento que contenga Docetaxel. |
| 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. |

**RESOLUCIÓN No. 2024026282 DE 7 de Junio de 2024**
**Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química**

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.

CONTRAINDICACIONES:

No utilizarse en pacientes con: Recuento de neutrófilos ≤ 1500 /mm3. Antecedentes de hipersensibilidad severa a Cabazitaxel, Polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la fórmula. No debe administrarse a pacientes con compromiso hepático (Bilirrubina ≥ 1 x Límite superior de lo normal (LSN), o AST y/o ALT ≥ 1,5 x LSN). Se han informado muertes por neutropenia. Se deben realizar recuentos sanguíneos frecuentes para monitorear la existencia de neutropenia en todos los pacientes que reciban Cabazitaxel. No administrar Cabazitaxel si los recuentos de neutrófilos son ≤ 1500 células/ mm3. Puede ocurrir hipersensibilidad severa que puede incluir erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Discontinuar Cabazitaxel inmediatamente si ocurren reacciones severas y administrar el tratamiento apropiado.

PRECAUCIONES
Y ADVERTENCIAS:

Neuropatía periférica: Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ej. parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica, en pacientes en tratamiento con Cabazitaxel. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Cabazitaxel que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejora de los síntomas. La dosis de Cabazitaxel debe reducirse de 25 mg/m2 a 20 mg/m2 para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2.
Supresión de la médula ósea : Puede producirse una supresión de la médula ósea, manifestada como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia.
Neutropenia: Cinco pacientes experimentaron eventos adversos infecciosos fatales (sepsis o shock séptico). Todos tuvieron neutropenia grado 4 y uno tuvo neutropenia febril. La muerte de pacientes adicionales se atribuyó a neutropenia sin infección documentada. Se puede administrar G-CSF para reducir el riesgo de complicaciones por neutropenia asociadas con el uso de Cabazitaxel. La profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad >65 años, pobre estado funcional, episodios previos de neutropenia febril, extensas zonas de radiación previa, estado nutricional pobre u otras comorbilidades serias) que predispongan a complicaciones mayores debidas a una neutropenia prolongada. El uso terapéutico de G-CSF y profilaxis secundaria deben contemplarse en todos los pacientes considerados de alto riesgo de complicaciones por neutropenia. La neutropenia es el evento adverso más común de Cabazitaxel. El monitoreo semanal de recuento sanguíneo completo es esencial durante el ciclo 1 y antes de cada ciclo de tratamiento de allí en adelante para que la dosis pueda ajustarse, en caso de ser necesario. No se debe usar Cabazitaxel en pacientes con recuento de neutrófilos ≤1500/mm3. Si un paciente experimenta neutropenia febril o neutropenia prolongada (más de una semana) a pesar de la medicación apropiada (por ejemplo, G-CSF), la dosis de Cabazitaxel debe reducirse. Los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Cabazitaxel solamente cuando los recuentos de neutrófilos se recuperen a un nivel >1500/mm3.
Reacciones de hipersensibilidad: Todos los pacientes deben ser premedicados antes del inicio de la infusión/infusión de Cabazitaxel. Los pacientes deben ser observados atentamente para detectar si presentan reacciones de

hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda infusión/infusión. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir unos pocos minutos después del inicio de la infusión/infusión de Cabazitaxel, por lo tanto, deben estar disponibles instalaciones y equipos para el manejo de la hipotensión y el broncoespasmo. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad que incluyen erupciones cutáneas/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones severas de hipersensibilidad requieren la discontinuación inmediata de la infusión/infusión de Cabazitaxel y terapia apropiada. Los pacientes con antecedentes de reacciones severas de hipersensibilidad no deben ser medicados nuevamente con Cabazitaxel.

Síntomas gastrointestinales: En ocasiones, pueden ocurrir náuseas, vómitos y diarrea severa. En el estudio clínico aleatorizado ocurrió muerte relacionada con diarrea y desequilibrio electrolítico. Ante diarrea severa y desequilibrio electrolítico, se requieren medidas intensivas. Los pacientes deben ser tratados con rehidratación, medicamentos antidiarreicos o antieméticos, según sea necesario. Puede ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis si los pacientes experimentan diarrea Grado ≥3. Si los pacientes presentan náuseas o vómitos, pueden ser tratados con los antieméticos comúnmente utilizados. En pacientes tratados con Cabazitaxel han sido reportados: hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, ileo, colitis, inclusive con resultado fatal. Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, los ancianos, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con historia previa de radioterapia pélvica, trastorno gastrointestinal, tales como ulceración y sangrado gastrointestinal. Síntomas tales como dolor y sensibilidad abdominal, fiebre, constipación persistente, diarrea, con o sin neutropenia, pueden ser claras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal seria, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento con Cabazitaxel.

Anemia: Se ha observado presencia de anemia en los pacientes que reciben Cabazitaxel. La hemoglobina y el hematocrito se deben revisar antes del tratamiento con Cabazitaxel y si los pacientes presentan signos o síntomas de anemia o pérdida de sangre. Se recomienda precaución en pacientes con valores de hemoglobina <10 g/dl y se deben tomar las medidas adecuadas según lo indicado clínicamente.

Insuficiencia renal: Se han reportado casos de trastornos renales en asociación con sepsis, deshidratación severa debido a diarrea, vómitos o uropatía obstructiva. Se han observado casos de falla renal incluyendo algunos con desenlace fatal. Deben adoptarse medidas apropiadas para identificar las causas de insuficiencia renal y tratarlas agresivamente. La función renal debe ser monitoreada. Durante el tratamiento con Cabazitaxel debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con Cabazitaxel en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal ≥ CTCAE 4.0 Grado 3.

Trastornos urinarios: Se ha reportado cistitis, debida al fenómeno de hipersensibilización a la radiación (Radiation recall phenomenon) retiro de la

**RESOLUCIÓN No. 2024026282 DE 7 de Junio de 2024**
**Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química**

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.

| | |
|---|---|
| | radiación en pacientes en tratamiento con Cabazitaxel, que previamente recibieron radioterapia pélvica y un régimen conteniendo Docetaxel. Deben adoptarse las medidas apropiadas. Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con Cabazitaxel.<br>Trastornos respiratorios: Han sido reportados: neumonía intersticial/neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda, y pueden estar asociados a un desenlace fatal. Si se desarrollan nuevos síntomas pulmonares o empeoran, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados, investigados tempranamente, y adecuadamente tratados. Se recomienda la interrupción de Cabazitaxel, hasta que esté disponible el diagnóstico. El uso precoz de medidas de soporte puede mejorar la situación. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de reanudar el tratamiento con Cabazitaxel.<br>Arritmias cardíacas: Se han reportado arritmias cardíacas de prevalencia torsades de póintes, con mayor frecuencia taquicardia y fibrilación auricular.<br>Pacientes de edad avanzada: Es más probable que los pacientes ≥65 años de edad experimenten ciertas reacciones adversas, incluyendo neutropenia y neutropenia febril.<br>Insuficiencia hepática: Cabazitaxel se metaboliza extensamente en el hígado. Cabazitaxel está contraindicado en pacientes con afección hepática severa (niveles plasmáticos de bilirrubina > 3 veces por encima del límite superior normal). Para pacientes con insuficiencia hepática leve (niveles plasmáticos de bilirrubina > 1 a ≤ 1,5 veces por encima del límite superior normal o AST > 1,5 veces por encima del límite superior normal) la dosis debe ser reducida.<br>Incompatibilidades: No se deben utilizar recipientes de infusión de PVC ni equipos de infusión de poliuretano para la preparación y administración. Cabazitaxel no debe mezclarse con otros medicamentos distintos a solución de Glucosa al 5% o solución de Cloruro Sódico 9 mg/mL (0,9%). |
| OBSERVACIONES: | Las contraindicaciones, precauciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote.<br>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.<br>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.<br>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: | 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. Proteger de la luz. No congelar. |

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

**RESOLUCIÓN No. 2024026282 DE 7 de Junio de 2024**
**Por la cual se concede un Registro Sanitario de un Medicamento de Síntesis Química**

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.

EXPEDIENTE No.: 20205910
RADICACIÓN No.: 20211132652

**ARTÍCULO SEGUNDO**: **APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20241047140 de 28/02/2024, para la presentación comercial aprobada, en los cuales deber incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

**ARTÍCULO TERCERO: APROBAR** el Inserto Versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20241047140 del 28/02/2024.

**ARTÍCULO CUARTO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución se soportó con estudios naturales en tres lotes de escala industrial hasta el mes 36, en condiciones de Temperatura y humedad (75%± 5%HR y 30°C ± 2°C). El titular adquiere el compromiso de implementar en 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 y la Resolución 3157 de 2018.

**ARTÍCULO 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 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.

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

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. el 7 de Junio de 2024
**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR**
**DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**
Proyectó: Legal: asuarezr, Técnico: dbelalcazarj Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/06/07 12:25:59 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia