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

**RESOLUCIÓN No. 2024030052 DE 27 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 radicado No. 20181217701 del 23/10/2018, la señora Maria Victoria Ussa Cabrera, actuando en calidad de apoderada de la sociedad CIPLA LIMITED con domicilio en Mumbai - India, presentó solicitud de registro sanitario para IMPORTAR Y VENDER el producto TIOBEND®, a favor de la sociedad que representa.

Que mediante radicado No. 20191213363 del 30/10/2019, la interesada, realizó alcance al radicado allegando la siguiente información: Solicitud de adición del importador CIPLA COLOMBIA S.A.S. y solicitud de adición de la sociedad UPS SCS COLOMBIA LTDA ubicada en Km 1.5 vía Funza Siberia Parque Logístico San Diego, como acondicionador secundario del producto.

Que mediante Auto No. 2020006906 del 17/06/2020, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: especificaciones de calidad de materiales de envases y empaques, control de calidad del producto terminado, estudios de estabilidad, artes del material de envase y empaque, certificado de buenas prácticas de manufactura, poder y autorización del titular del registro sanitario a los importadores.

Que mediante radicado No. 20181217701 del 21/08/2020, la interesada allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante radicado No. 20201188672 del 15/10/2020, la interesada, realizó alcance al radicado allegando la siguiente información: Otro Sí al acuerdo de calidad entre CIPLA COLOMBIA S.A.S. y UPS SCS COLOMBIA LTDA y autorización de CIPLA LIMITED a UPS SCS COLOMBIA LTDA para ser el acondicionador secundario del producto en Colombia.

Que mediante radicado No. 20211024505 del 15/02/2021, la interesada, realizó alcance al radicado allegando la siguiente información: solicitud del cambio de domicilio de los importadores CIPLA COLOMBIA S.A.S y CIPLA LIMITED SUCURSAL COLOMBIA.

Que mediante radicado No. 20241134805 del 31/05/2024, la interesada, realizó alcance al radicado allegando la siguiente información: Resumen de la información farmacológica y prospecto de información para el paciente (inserto) ajustados al concepto del Acta 02 de 2021 numeral 3.1.13.2 de la SEM y copia de certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos técnico/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20181217701 de fecha 23 de octubre de 2018, radicado de respuesta auto No. 20181217701 del 21/08/2020, y los alcances No. 20191213363 del 30/10/2019, No. 20201188672 del 15/10/2020, No. 20211024505 del 15/02/2021 y No. 20241134808 del 31//2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura con No. sukls183972/2023 del 15/12/2023, expedido por la autoridad competente de la República Checa, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento Cipla Limited /ubicado en Plot Number 9 And 10 Pharma Zone, Indore Special Economic Zone Phase II, Pithampur, Dhar, 454775, India, para la fabricación y acondicionamiento de productos no estériles formas farmacéutica tabletas. Documento vigente por tres años a partir de la fecha de la última inspección, la cual fue realizada el 14/10/2023.

Que mediante Resolución No 2020026501 del 13/08/2020, el INVIMA, certifico las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes para el establecimiento UPS SCS (COLOMBIA) LTDA ubicado en KM 1.5 Vía Funza – Siberia, Parque Logístico San Diego, Bodega E3, E4 y C7 de Funza-Cundinamarca, con vigencia hasta con vigencia hasta el 08/09/2023.

*Que mediante radicado No. 20231197398 del 26/07/2023, el interesado radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación otorgada mediante la Resolución No. 2020026501 del 13/08/2020 se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.*

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado 20181217701 del 23/10/2018 y No. 20181217701 del 21/08/2020, cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, Resolución 3157 de 2018 y guías internacionales ICH. Los estudios de estabilidad acelerada y natural fueron realizados en tres lotes a escala

**RESOLUCIÓN No. 2024030052 DE 27 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.

industrial con el fabricante Cipla Limited ubicado en Plot Number 9 And 10 Pharma Zone, Indore Special Economic Zone Phase II, Pithampur, Dhar, 454775, India y material de envase Frasco de Polietileno de Alta Densidad con Rayón para evitar la ruptura de las tabletas, bajo las condiciones de 40°C / 75%H por seis meses y 30°C/ 75% por veinticuatro meses, los cuales soportan un tiempo de vida útil propuesto de veinticuatro meses bajo condiciones de almacenamiento 30°C/75% H.R.

Que los artes de material de envase (etiqueta del frasco) allegados mediante radicado No. 20181217701 del 23/10/2018, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión 01, allegado mediante radicado No. 20241134808 de fecha 31 de mayo de 2024, corresponde con la información aprobada en el Acta 02 de 2021 numeral 3.1.13.2 de la Sala Especializada de Medicamentos, que aprobó la unificación de la información farmacológica para todos los productos con el principio activo Albendazol en forma farmacéutica tabletas y concentración 400 mg.

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. 4.2.2.0.N10;

**RESUELVE**

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

| | |
|---|---|
| **PRODUCTO:** | TIOBEND®, |
| **REGISTRO SANITARIO No.:** | **INVIMA 2024M-0021532** |
| **TIPO DE REGISTRO:** | IMPORTAR Y VENDER |
| **TITULAR(ES):** | Cipla Limited con domicilio en Peninsula Business Park, Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel Mumbai 400 013 INDIA |
| **FABRICANTE(S):** | Cipla Limited ubicado en Plot Number 9 And 10 Pharma Zone, Indore Special Economic Zone Phase II, Pithampur, Dhar, 454775, India |
| **IMPORTADOR(ES):** | AVALON PHARMACEUTICAL S.A ubicado en Carrera 14 # 85-68 Oficina 402 de Bogotá D.C.; CIPLA COLOMBIA S.A.S., ubicado en Avenida Calle 26 # 68C – 61 OF 605 de Bogotá D.C. |
| **ACONDICIONADOR(ES):** | UPS SCS (COLOMBIA) LTDA ubicado en KM 1.5 Vía Funza – Siberia, Parque Logístico San Diego, Bodega E3, E4 y C7 de Funza-Cundinamarca. |
| **PRINCIPIO ACTIVO:** | Cada tableta contiene Albendazol 400 mg |
| **VENTA:** | Con formula facultativa |
| **FORMA FARMACEUTICA:** | Tableta |
| **VIA ADMINISTRACIÓN:** | Oral |
| **PRESENTACIONES:** | Comercial: Frasco blanco de polietileno de alta densidad de 150 cc, con tapa azul de polipropileno, con 60 tabletas y bobina de rayón más inserto. |
| **INDICACIONES:** | Tratamiento de las siguientes parasitosis: • Oxiuriasis (Enterobius vermicularis), • Ascaridiasis (Ascaris lumbricoides), • Anquilostomiasis, Larva migrans cutánea (Ancylostoma duodenale, Necator americanus), • Tricocéfalosis (Trichuris trichiura), • Estrongiloidiasis , Anguillulosis (Strongyloides stercoralis), • Teniasis, cisticercosis (Taenia saginata, Taenia solium), • Giardiasis (Giardia lamblia, intestinalis o duodenalis), Clonorquiasis (chlonorchis sinensis) • Opistorquiasis (opisthorchis viverrini) • Equinococosis, Quiste hidatídico, Hidatidosis (Equinococcus granulosus) • Triquinosis (Trichinella spiralis). |
| **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: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos. Embarazo y mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces. Lactancia<br>Advertencias y precauciones especiales de uso: |

Síntomas neurológicos: El tratamiento con albendazol puede revelar neurocisticercosis preexistente, especialmente en áreas de infestación intensa por taenia. Los pacientes pueden experimentar síntomas neurológicos como convulsiones, aumento de la presión intracraneal y signos focales resultantes de la reacción inflamatoria causada por la muerte del parásito en el cerebro. Los síntomas pueden aparecer poco después del tratamiento; Debe iniciarse inmediatamente un tratamiento adecuado con corticosteroides y anticonvulsivos.

Precauciones de uso cuando se usa albendazol en infecciones sistémicas (tratamiento a largo plazo con una dosis más alta):

Trastornos hepáticos: El albendazol puede provocar un aumento de las enzimas hepáticas de leve a moderado, que generalmente se normalizan al interrumpir el tratamiento. Algunos casos graves de hepatitis han también han reportado en asociación con infecciones por helmintos sistémicos (tratamiento a largo plazo con dosis más alta). Estas pruebas de función hepática deben realizarse antes del inicio del tratamiento y luego al menos cada dos semanas durante el tratamiento. Debe suspenderse el albendazol si hay un aumento de las enzimas hepáticas (más del doble de lo normal). Si la reintroducción de este tratamiento es esencial, debe realizarse después de la normalización de las enzimas hepáticas. Además, se debe realizar un seguimiento estrecho por posibles recurrencias porque no se puede descartar un mecanismo alérgico.

Mielodepresión: Se han notificado casos de depresión medular en el tratamiento de infecciones sistémicas por helmintos (tratamiento a largo plazo con dosis más altas). Los recuentos sanguíneos deben realizarse al inicio del tratamiento y luego cada dos semanas durante cada ciclo de 28 días. Los pacientes con enfermedad hepática, incluida la equinococosis hepática, parecen ser más susceptibles a desarrollar depresión de la médula ósea que conduce a pancitopenia, aplasia de la médula ósea, agranulocitosis y leucopenia. Por tanto, se recomienda una monitorización reforzada del hemograma en pacientes con enfermedad hepática. Se debe interrumpir el tratamiento con albendazol si hay una disminución grave en el número de células sanguíneas. En el tratamiento de la triquinelosis, se dispone de pocos datos con albendazol en niños menores de 6 años. En el tratamiento de la triquinelosis, debido a una actividad en particular sobre las formas intestinales y las larvas al comienzo de la migración de los tejidos, se recomienda administrar albendazol lo antes posible al comienzo de la infestación para reducir los síntomas. y complicaciones. Este tratamiento permanece inactivo en larvas enquistadas en formas crónicas y cuando se inicia tarde.

Anticoncepción: Antes de iniciar el tratamiento con albendazol, el médico debe informar a la paciente del riesgo embriotóxico, teratogénico y aneugénico del albendazol, la necesidad de un método anticonceptivo eficaz y las posibles consecuencias sobre el embarazo si se produce durante el tratamiento con albendazol.

Excipientes con efecto conocido: Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa (enfermedades hereditarias raras). Este medicamento contiene un agente colorante azo (E110 Amarillo anaranjado S) y puede provocar reacciones alérgicas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones:

Precaución de uso: ritonavir, anticonvulsivos inductores de enzimas, rifampicina.

Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de albendazol y su metabolito activo por el inductor, con riesgo de reducción de la eficacia. Seguimiento clínico de la respuesta terapéutica y posible ajuste de la dosis de albendazol durante el tratamiento con el inductor enzimático y tras su suspensión.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Pacientes: Dado el potencial aneugénico, embriotóxico y teratogénico del albendazol, se deben tomar todas las precauciones para evitar el inicio del embarazo en pacientes mujeres. El tratamiento con Albendazol sólo debe iniciarse después de un resultado negativo de una prueba de embarazo realizada justo antes del inicio del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la interrupción del mismo.

Pacientes masculinos y sus parejas femeninas: Se deben tomar todas las precauciones para evitar el embarazo en las parejas de pacientes tratadas con

**RESOLUCIÓN No. 2024030052 DE 27 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.

Albendazol. No se sabe si el albendazol presente en el semen puede causar efectos teratogénicos o genotóxicos en el embrión / feto humano. Los hombres o sus parejas femeninas en edad fértil deben ser informados de la obligación de utilizar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento con albendazol y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del mismo. Los hombres cuyas parejas están embarazadas deben ser informados sobre el requisito de usar condón para reducir la exposición de su pareja al albendazol.
El embarazo: Los estudios en animales han mostrado efectos embriotóxicos y teratogénicos en ratas y conejos a dosis cercanas a las utilizadas en humanos. Clínicamente, los datos sobre el uso de albendazol en el primer trimestre son limitados. El albendazol está contraindicado durante el embarazo, tanto más cuanto que existen alternativas de tratamiento mejor evaluadas, en términos de seguridad, en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes de la necesidad de consultar a su médico inmediatamente en caso de embarazo. Este elemento se basa en la vigilancia prenatal dirigida a las malformaciones descritas en animales (esquelético, craneofacial, extremidades).
Alimentando con leche: El albendazol se encuentra en la leche materna después de una dosis única de 400 mg. Debido a su actividad aneugénica, no se puede excluir un riesgo para el recién nacido. En el caso de una dosis única, se debe interrumpir la lactancia cuando se toma albendazol y durante al menos 5,5 vidas medias (aproximadamente 48 horas) después de interrumpir el tratamiento. Antes de iniciar la lactancia, extraiga toda la leche disponible y deséchela. En caso de ingesta repetida, la lactancia está contraindicada.
Fertilidad: En ratas y ratones, los estudios han demostrado la toxicidad testicular del albendazol. El albendazol tiene actividad aneugénica, que es un factor de riesgo de alteración de la fertilidad en humanos.
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado estudios para evaluar el efecto del albendazol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado mareos después del uso de albendazol.

**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 el artículo 79 del Decreto 677 de 1995.

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 temperatura inferior a 30°c en su envase original
**EXPEDIENTE N°.:** 20153111
**RADICACIÓN N°.:** 20181217701

**ARTÍCULO SEGUNDO. - APROBAR** como único diseño los artes de material de envase, allegados mediante radicado No. 20181217701 del 23/10/2018, para la presentación comercial aprobada, en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

**RESOLUCIÓN No. 2024030052 DE 27 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.

**ARTÍCULO TERCERO: APROBAR** el Inserto Versión 01, allegado mediante radicado No. 20241134808 del 31/05/20.

**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 piloto industrial hasta el mes 24 en condiciones de Temperatura y humedad *(75%± 5%HR y 30°C ± 2°C), y* con estudios acelerados por 06 *meses bajo condiciones de Temperatura y humedad de (75%± 5%HR y 40°C ± 2°C).* El titular adquiere el compromiso de implementar en lotes industriales/comerciales 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 de la sociedad AVALON PHARMACEUTICAL S.A., CIPLA COLOMBIA S.A.S. 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 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 QUINTO:** La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 27 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: dvelozac, Técnico: asuarezr Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/06/27 11:10:20 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia