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

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20211197608 del 28/09/2021, la señora Silvia Gaviria, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C, solicita concesión de registro sanitario nuevo unificado para importar y vender el producto RECARBRIO®, a favor de MERCK SHARP AND DOHME CORP con domicilio en Estados Unidos de América, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal.
- Declaración de nueva entidad química y protección de datos no divulgados de conformidad con lo establecido en el Decretó 2085 de 2002.
- Inserto/ Información para Prescribir versión 052021.

Que mediante anexo al expediente con radicado No. 20211204119 del 06/10/2021, el interesado allego el formulario en Word ASS-RSA-FM081, Acorde a la guía de la Sala Especializada de Medicamentos.

Que mediante Auto No. 2023003459 del 08/05/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: certificados BPM, presentación comercial, especificaciones de calidad de las materias primas, artes y etiquetas, inserto e información para prescribir.

Que mediante radicado No. 20231152566 del 08/06/2023, la interesada allegó respuesta al auto previamente mencionado, dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnico/legales allegados por el interesado con los radicados referenciados en los antecedentes, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológico de la Comisión Revisora en el Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB de fecha 14, 15, 16, 17 y 18 de febrero de 2022, numeral 3.1.1.12, recomendó aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológico de la Comisión Revisora en el Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.7.1 aclara que se acepta la posología propuesta por el interesado como complemento a la evaluación farmacológica conceptuada en Acta No. 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.12, para el producto de la referencia.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, al evaluar sobre la información técnico-científica presentada, en el numeral 3.8.3, del Acta No. 03 de 2023 SEMNNIMB Segunda parte de 09 Y 10 de febrero de 2023, conceptuó:

> *"Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado aportar elementos para demostrar que las diferencias en la estructura química entre el principio activo relebactam con respecto a avibactam, corresponden a cambios diferentes a los que puedan suscribirse a modificaciones de orden farmacocinético; esto conforme al Decreto 2085 de 2002 artículo 1 parágrafo. De encontrarse diferencias, éstas deben traducirse en su perfil de eficacia clínica en el espíritu del Decreto 2085 de 2002."*

Que en la respuesta al auto 2023003459 del 08/05/2023, allegada mediante radicado No. 20231152566 del 08/06/2023, el usuario describe: "Confirmamos que oficialmente, desistimos de la solicitud de protección de datos de prueba y Declaración como Nueva Entidad Química a la luz del Decreto 2085 de 2002."

Que mediante certificado de producto farmacéutico con No. 76NR-HJ6M del 30/12/2022 expedido por United States Food and Drug Administration, se informa sobre el cumplimiento de BPM para el medicamento específico al

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

establecimiento Merck Sharp & Dohme LLC, ubicado en 2778 South East Side Highway, Elkton, VA 22827 United States of America, para la fabricación del producto terminado RECARBRIO®. Documento vigente hasta 31/12/2024.

Que mediante certificado de producto farmacéutico con No. 76NR-HJ6M del 30/12/2022 expedido por United States Food and Drug Administration, se informa sobre el cumplimiento de BPM para el medicamento específico al establecimiento FAREVA Mirabel, ubicado en Route De Marsat Riom, Clermont Ferrand Cedex 9, 63963, France, para el acondicionamiento del producto terminado RECARBRIO®. Documento vigente hasta 31/12/2024.

Que mediante Resolución No. 2023006299 del 20/02/2023, el INVIMA certifico las Buenas Prácticas de Manufactura del establecimiento SUPPLA S.A., ubicado en 150 metros delante de la glorieta de Siberia vía Cota, Parque Industrial CLIS, Bodega 55, Cota – Cundinamarca, para el acondicionamiento de producto terminado. Documento vigente hasta 22/03/2026.

Que mediante Resolución No. 2021011227 del 06/04/202, el INVIMA certifico las Buenas Prácticas de Manufactura para el establecimiento SUPPLA S.A. ubicado en Km 1 vía la Funzhe costado oriental vía Funza - Cota (Parque Industrial ZOL, Bodega 39), Funza – Cundinamarca, para el acondicionamiento de producto terminado. Documento vigente hasta 07/05/2024.

Que mediante Radicado No. 20241086625 del 11/04/2024 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. 2021011227 del 06/04/202 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 inicial No. 20211197608 del 28/09/2021 (folios 448 a 591), cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados fueron realizados en 3 lotes a escala industrial con el fabricante MERCK SHARP & DOHME LLC y material de envase vial de vidrio tipo I incoloro de 20 mL con tapón de 20 mm de clorobutilo, con sello de aluminio y tapa, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses bajo condiciones de temperatura (40°C +/- 2°C) y humedad (75% HR +/- 5 % HR) y 0, 1, 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. Se ajusta el tipo de material en la resolución y base de datos

Que los estudios de estabilidad en uso del producto una vez reconstituido en cloruro de sodio 0.9%, Dextrosa 5%, Dextrosa 5% + cloruro de sodio 0.9%, Dextrosa 5% + cloruro de sodio 0.45% y Dextrosa 5% + cloruro de sodio 0.225% y una vez realizada la dilución posterior en la bolsa de infusión, allegados mediante radicado inicial No. 20211197608 del 28/09/2021 (folios 448 a 591) cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH; estos fueron realizados en tres lotes a escala industrial con el fabricante MERCK SHARP & DOHME LLC y material de envase vial de vidrio tipo I incoloro de 20 mL con Tapón de 20 mm de clorobutilo con sello de aluminio y tapa, con la siguiente frecuencia de tiempos 0 horas y 24 horas bajo condiciones de temperatura de 5°C y 0 horas, 2 horas y 4 horas bajo condiciones de temperatura de 30°C, los cuales soportan un tiempo de vida útil una vez reconstituido durante al menos 4 horas a temperatura ambiente (hasta 30°C) o durante al menos 24 horas en refrigeración entre 2 a 8°C.

Que la marca RECARBRIO® se encuentra registrada en la Superintendencia de Industria y Comercio a favor de la sociedad MERCK SHARP AND DOHME CORP.

Que los artes de material de envase y empaque vial de vidrio tipo I de 20 mL con tapón de 20 mm con sello y tapa en caja de cartón allegados mediante radicado de respuesta a auto No. 20231152566 del 08/06/2023 (folios 39 a 40), cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el inserto/información para prescribir versión 052021 allegados mediante radicado de respuesta a auto No. 20231152566 del 08/06/2023 (folios 42 a 57) corresponde con la información aprobada en las Actas No. 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.12, y Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.7.1, para el producto RECARBRIO®. 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 y demás normas que los modifican, junto con la Norma Farmacológica No. 4.1.1.1.N60, Actas de Comisión Revisora No. 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.12, y Acta No. 15 de 2024

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

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

SEMNNIMB numeral 3.7.1 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto RECARBRIO®, a favor de la sociedad MERCK SHARP AND DOHME CORP, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en las Actas No. 05 de 2022 SEMNNIMB numeral 3.1.1.12, y Acta No. 15 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.7.1.

ARTICULO SEGUNDO. Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO:	RECARBRIO®,
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2024M-0021619**
MODALIDAD:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	MERCK SHARP AND DOHME CORP, ubicado en One Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey Estados Unidos De América
FABRICANTE:	MERCK SHARP & DOHME LLC, ubicado en 2778 South East Side Highway, Elkton, VA 22827, Estados Unidos De América
IMPORTADOR:	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S., ubicado en calle 127A No. 53A - 45, Torre 3 Piso 8, Bogotá D.C.
ACONDICIONADORES:	FAREVA MIRABEL, ubicado en Route De Marsat Riom, Clermont Ferrand Cedex 9, 63963, France; SUPPLA S.A., ubicado en 150 Metros delante de la Glorieta de Siberia, Vía Cota, Parque Industrial CLIS, Bodega 55, Cota – Cundinamarca; SUPPLA S.A., ubicado en Km 1 vía la Funzhe costado oriental vía Funza - Cota (Parque Industrial ZOL, Bodega 39), Funza – Cundinamarca.
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada vial contiene: 530 mg de Imipenem monohidrato equivalente a 500 mg de Imipenem 530 mg de Cilastatina sódica equivalente a 500 mg de Cilastatina 263 mg de Relebactam monohidrato equivalente a 250 mg de Relebactam
CONDICIÓN DE VENTA:	CON FÓRMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
VIA ADMINISTRACIÓN:	INTRAVENOSA
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	CAJA DE CARTÓN CON 1 BANDEJA CON 25 VIALES DE VIDRIO TIPO I INCOLORO DE 20 mL CON TAPÓN DE 20 mm DE CLOROBUTILO CON SELLO DE ALUMINIO Y TAPA.
INDICACIONES:	ESTÁ INDICADO COMO AGENTE ALTERNATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LAS SIGUIENTES INFECCIONES CAUSADAS POR LOS MICROORGANISMOS GRAM NEGATIVOS SUSCEPTIBLES EN: NEUMONÍA BACTERIANA INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA BACTERIANA ASOCIADA A VENTILADORES MECÁNICOS (HABP/VABP). RECARBRIO® ESTÁ INDICADO EN PACIENTES DE 18 AÑOS DE EDAD Y MÁS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA BACTERIANA

INTRAHOSPITALARIA Y LA NEUMONÍA BACTERIANA ASOCIADA A VENTILADORES MECÁNICOS (HABP/VABP POR LAS SIGLAS EN INGLÉS PARA HOSPITAL-ACQUIRED BACTERIAL PNEUMONIA AND VENTILATOR-ASSOCIATED BACTERIAL PNEUMONIA) CAUSADAS POR EL COMPLEJO DE ACINETOBACTER CALCOACETICUSBAUMANNII, CITROBACTER FREUNDII, CITROBACTER KOSERI, ENTEROBACTER CLOACAE, ESCHERICHIA COLI, HAEMOPHILUS INFLUENZAE, KLEBSIELLA AEROGENES, KLEBSIELLA OXYTOCA, KLEBSIELLA PNEUMONIAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA Y SERRATIA MARCESCENS.

USO: CON EL FIN DE DISMINUIR EL DESARROLLO DE BACTERIAS RESISTENTES A FÁRMACOS Y MANTENER LA EFECTIVIDAD DE RECARBRIO Y OTROS ANTIBACTERIANOS, RECARBRIO DEBE UTILIZARSE SOLAMENTE PARA TRATAR INFECCIONES DE LAS QUE SE HAYA PROBADO O SE SOSPECHE FUERTEMENTE QUE SON CAUSADAS POR BACTERIAS SUSCEPTIBLES QUE SON REFRACTARIAS A OTROS TRATAMIENTOS. CUANDO ESTÉ DISPONIBLE INFORMACIÓN DEL CULTIVO Y DE SUSCEPTIBILIDAD, ÉSTA DEBE SER CONSIDERADA AL SELECCIONAR O MODIFICAR EL TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO. EN AUSENCIA DE DICHA INFORMACIÓN, LOS PATRONES DE EPIDEMIOLOGÍA Y SUSCEPTIBILIDAD LOCALES PUEDEN CONTRIBUIR A LA SELECCIÓN EMPÍRICA DEL TRATAMIENTO.

CONTRAINDICACIONES:

RECARBRIO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD GRAVE (REACCIÓN ALÉRGICA SISTÉMICA GRAVE, COMO ANAFILAXIA) A CUALQUIER COMPONENTE DE RECARBRIO O ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD GRAVE A AGENTES ANTIBACTERIANOS BETA LACTÁMICOS.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD
SE HAN NOTIFICADO REACCIONES GRAVES Y OCASIONALMENTE FATALES DE HIPERSENSIBILIDAD (ANAFILÁCTICAS) EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON BETA LACTÁMICOS. ES MÁS PROBABLE QUE ESTAS REACCIONES OCURRAN EN INDIVIDUOS CON ANTECEDENTES DE SENSIBILIDAD A MÚLTIPLES ALERGENOS.

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON RECARBRIO, DEBE HACERSE UN INTERROGATORIO CUIDADOSO CON RESPECTO A REACCIONES PREVIAS DE HIPERSENSIBILIDAD A CARBAPENÉMÍCOS, PENICILINAS, CEFALOSPORINAS, OTROS BETALACTÁMICOS Y OTROS ALERGENOS. SI APARECE UNA REACCIÓN ALÉRGICA A RECARBRIO, INTERRUMPA EL TRATAMIENTO INMEDIATAMENTE.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SE HAN REPORTADO EXPERIENCIAS ADVERSAS DEL SNC, COMO CONVULSIONES, ESTADOS DE CONFUSIÓN Y ACTIVIDAD MIOCLÓNICA DURANTE EL TRATAMIENTO CON IMIPENEM/CILASTATINA, UN COMPONENTE DE RECARBRIO, ESPECIALMENTE CUANDO SE EXCEDIERON LAS DOSIS RECOMENDADAS DE IMIPENEM. ESTAS EXPERIENCIAS HAN SIDO REPORTADAS MÁS COMÚNMENTE EN PACIENTES CON TRASTORNOS DEL SNC (P. EJ., LESIONES CEREBRALES O ANTECEDENTES DE CONVULSIONES) Y/O FUNCIÓN RENAL COMPROMETIDA.

MAYOR POTENCIAL DE CONVULSIONES DEBIDO A INTERACCIÓN CON ÁCIDO VALPROICO
NO SE RECOMIENDA EL USO SIMULTÁNEO DE RECARBRIO Y ÁCIDO VALPROICO/DIVALPROEX SÓDICO. DEBEN CONSIDERARSE ANTIBACTERIANOS DISTINTOS A LOS CARBAPENÉMICOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN PACIENTES CUYAS CONVULSIONES ESTÁN BIEN CONTROLADAS CON ÁCIDO VALPROICO O DIVALPROEX

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 2425000 – Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

SÓDICO. SI ES NECESARIA LA ADMINISTRACIÓN DE RECARBRIO, DEBE CONSIDERARSE TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO COMPLEMENTARIO.

DIARREA ASOCIADA CON CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE (CDAD, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS PARA CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE-ASSOCIATED DIARRHEA)
SE HA REPORTADO DIARREA ASOCIADA CON CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE (CDAD) CON EL USO DE CASI TODOS LOS AGENTES ANTIBACTERIANOS, INCLUYENDO A RECARBRIO Y PUEDE VARIAR EN SEVERIDAD DE UNA DIARREA LEVE A COLITIS FATAL. DEBE CONSIDERARSE CDAD EN TODOS LOS PACIENTES QUE PRESENTEN DIARREA DESPUÉS DEL USO DE ANTIBACTERIANOS.

ES NECESARIA UNA HISTORIA CLÍNICA CUIDADOSA YA QUE SE HA REPORTADO LA APARICIÓN DE CDAD HASTA DOS MESES DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES ANTIBACTERIANOS.

SI SE SOSPECHA DE CDAD O SE CONFIRMA, DEBEN CONSIDERARSE LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON RECARBRIO Y LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA C. DIFFICILE.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

EMBARAZO
NO HAY SUFICIENTE INFORMACIÓN EN HUMANOS PARA ESTABLECER SI EXISTE UN RIESGO ASOCIADO CON EL MEDICAMENTO PARA DEFECTOS DE NACIMIENTO IMPORTANTES, ABORTO ESPONTÁNEO O DESENLACES ADVERSOS MATERNOS O FETALES CON RECARBRIO, IMIPENEM, CILASTATINA, O RELEBACTAM EN MUJERES EMBARAZADAS.

MADRES LACTANTES
IMIPENEM Y CILASTATINA SON EXCRETADOS EN LA LECHE MATERNA EN PEQUEÑAS CANTIDADES. SE DESCONOCE SI RELEBACTAM ES EXCRETADO EN LA LECHE HUMANA. NO HAY DATOS O SON INSUFICIENTES SOBRE LOS EFECTOS EN LOS NIÑOS AMAMANTADOS, O EN LA PRODUCCIÓN DE LECHE. SE MOSTRÓ QUE RELEBACTAM ERA EXCRETADO EN LA LECHE DE RATAS.

DEBEN CONSIDERARSE LOS BENEFICIOS SOBRE EL DESARROLLO Y LA SALUD DE LA LACTANCIA MATERNA JUNTO CON LA NECESIDAD CLÍNICA DE LA MADRE PARA RECARBRIO Y CUALQUIER EFECTO ADVERSO POTENCIAL EN EL LACTANTE POR RECARBRIO O POR LA CONDICIÓN MATERNA SUBYACENTE.

USO PEDIÁTRICO
NO SE HA ESTABLECIDO LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE RECARBRIO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS.

USO GERIÁTRICO
NO SE REQUIERE AJUSTAR LA DOSIS CON BASE EN LA EDAD. EL AJUSTE DE DOSIS PARA LOS PACIENTES DE LA TERCERA EDAD DEBE BASARSE EN LA FUNCIÓN RENAL.

DE LOS 465 PACIENTES TRATADOS CON IMI + REL O RECARBRIO EN ESTUDIOS CLÍNICOS FASE 2 Y FASE 3, 148 (31.8%) ERAN DE 65 AÑOS O MAYORES, INCLUYENDO 55 (11.8%) PACIENTES DE 75 AÑOS Y MAYORES. NO SE OBSERVARON DIFERENCIAS EN GENERAL EN LA SEGURIDAD O EFECTIVIDAD ENTRE ESTOS PACIENTES Y PACIENTES MÁS JÓVENES, PERO NO SE PUEDE DESCARTAR UNA MAYOR SENSIBILIDAD DE ALGUNOS INDIVIDUOS MAYORES.

SE SABE QUE RECARBRIO ES EXCRETADO SUSTANCIALMENTE POR LOS RIÑONES Y EL RIESGO DE REACCIONES ADVERSAS A ESTE MEDICAMENTO PUEDE SER MAYOR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. DEBIDO A QUE ES MÁS PROBABLE QUE LOS PACIENTES DE LA TERCERA EDAD TENGAN DISMINUCIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL, SE DEBE TENER CUIDADO EN LA SELECCIÓN DE LA DOSIS Y PUEDE SER ÚTIL MONITOREAR LA FUNCIÓN RENAL.

INSUFICIENCIA RENAL
SE RECOMIENDA AJUSTAR LA DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL (CRCL MENOR DE 90 mL/Min)

REACCIONES ADVERSAS:

EXPERIENCIA EN ESTUDIOS CLÍNICOS
SE EVALUÓ LA SEGURIDAD EN CUATRO ESTUDIOS DOBLE CIEGO, CONTROLADOS CON ACTIVO; INCLUYENDO DOS ESTUDIOS FASE 2 DE INTERVALO DE DOSIS Y DOS ESTUDIOS FASE 3, HABP/VABP (RESTORE IMI-2) Y RESTORE IMI-1. EN LOS ESTUDIOS FASE 2, CADA UNO EN CUTI INCLUYENDO PIELONEFRITIS Y EN CIAI, LOS PACIENTES FUERON TRATADOS CON 500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA MÁS 250 mg O 125 mg DE RELEBACTAM (IMI + REL) O 500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA (IMI) MÁS PLACEBO.

EN EL ESTUDIO DE HABP/VABP (RESTORE IMI-2), PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON HABP O VABP FUERON TRATADOS CON RECARBRIO (500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA /250 mg DE RELEBACTAM) O CON 4000 mg DE PIPERACILINA /500 mg DE TAZOBACTAM.

EN RESTORE IMI-1, LOS PACIENTES CON INFECCIONES NO SUSCEPTIBLES A IMIPENEM, INCLUYENDO HABP/VABP, CIAI Y CUTI, FUERON TRATADOS CON RECARBRIO O COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO; DOSIS DE CARGA DE ACTIVIDAD DE 300 mg COLISTINA BASE (CBA, POR LAS SIGLAS EN INGLÉS PARA COLISTIN BASE ACTIVITY) SEGUIDA DE CBA 150 mg (CORRESPONDIENTE A ~360 mg DE COLISTIMETATO SÓDICO O ~4.5 MILLONES DE UI)) MÁS IMI.

LOS ESTUDIOS FASE 2 Y 3 INCLUYERON UN TOTAL DE 731 PACIENTES ADULTOS TRATADOS CON IMI+ REL O RECARBRIO Y 499 PACIENTES TRATADOS CON COMPARADORES.

ESTUDIOS CLÍNICOS FASE 2
EL ESTUDIO FASE 2 EN CUTI INCLUYENDO PIELONEFRITIS, INCLUYÓ 198 PACIENTES ADULTOS TRATADOS CON IMI + REL, Y 100 PACIENTES TRATADOS CON IMI, ADMINISTRADO POR VÍA INTRAVENOSA DURANTE 30 MINUTOS CADA 6 HORAS. DESPUÉS DE UN MÍNIMO DE 4 DÍAS DE TRATAMIENTO IV, LOS PACIENTES PODÍAN SER CAMBIADOS A CIPROFLOXACINO ORAL (500 mg DIARIAMENTE CADA 12 HORAS) PARA COMPLETAR LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.

EL ESTUDIO FASE 2 EN CIAI INCLUYÓ 233 PACIENTES ADULTOS TRATADOS CON IMI + REL Y 114 PACIENTES TRATADOS CON IMI, ADMINISTRADOS POR VÍA INTRAVENOSA DURANTE 30 MINUTOS CADA 6 HORAS.

ENTRE LOS DOS ESTUDIOS DE FASE 2, LA DURACIÓN PROMEDIO DEL TRATAMIENTO IV EN PACIENTES TRATADOS CON IMI + REL FUE DE APROXIMADAMENTE 7 DÍAS. LA EDAD PROMEDIO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON AL MENOS UNA DOSIS DE IMI + REL FUE DE APROXIMADAMENTE 53 AÑOS (RANGO DE 18 A 90 AÑOS). LOS PACIENTES FUERON PREDOMINANTEMENTE HOMBRES (52.9%) Y BLANCOS (90.3%).

OCURRIERON REACCIONES ADVERSAS DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO ESPECIFICADO EN EL PROTOCOLO DURANTE EL TRATAMIENTO IV MÁS 14 DÍAS DESPUÉS DE TERMINADO EL TRATAMIENTO EN 11.8% (51/431) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI + REL Y 9.3% (20/214) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI.

LA TABLA 3 LISTA LAS REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN MÁS DEL O IGUAL AL 1% DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI + REL O IMI EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS FASE 2.

TABLA 3: REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN MÁS DEL O IGUAL AL 1% DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMIPENEM/CILASTATINA MÁS RELEBACTAM O IMIPENEM/CILASTATINA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS FASE 2

Término Preferido	IMI + REL* (N=431) n (%)	IMI† (N=214) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	10 (2.3%)	5 (2.3%)
Náusea	7 (1.6%)	8 (3.7%)
Vómito	1 (0.2%)	3 (1.4%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (1.4%)	3 (1.4%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (1.4%)	2 (0.9%)

*Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 o 125 mg), IV cada 6 horas.
†Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg), IV cada 6 horas.

OCURRIERON REACCIONES ADVERSAS GRAVES EN EL 0.5% (2/431) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI + REL Y EN EL 0.9% (2/214) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI. LA MUERTE OCURRIÓ EN EL 0.7% (3/431) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI + REL Y NINGUNA (0/214) EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI. LAS REACCIONES ADVERSAS QUE LLEVARON A LA INTERRUPCIÓN OCURRIERON EN EL 0.9% (4/431) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI + REL y 1.9% (4/214) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON IMI. NO HUBO MÁS QUE UNA REACCIÓN ADVERSA ESPECÍFICA QUE LLEVÓ A LA INTERRUPCIÓN EN CADA GRUPO.

ESTUDIOS CLÍNICOS FASE 3
ESTUDIO EN NEUMONÍA BACTERIANA INTRAHOSPITALARIA Y NEUMONÍA BACTERIANA ASOCIADA A VENTILADORES MECÁNICOS (HABP/VABP) (RESTORE-IMI 2) ESTUDIO EN HABP/VABP (RESTORE IMI-2), EL ESTUDIO FASE 3 EN PACIENTES CON HABP/VABP, INCLUYÓ 266 PACIENTES ADULTOS TRATADOS CON 500 mg DE IMIPENEM /500 mg DE CILASTATINA /250 mg DE RELEBACTAM Y 269 PACIENTES TRATADOS CON 4000 mg DE PIPERACILINA /500 mg DE TAZOBACTAM, ADMINISTRADOS IV DURANTE 30 MINUTOS CADA 6 HORAS. LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO IV FUE DE 7 A 14 DÍAS. LA EDAD PROMEDIO FUE DE 59.6 AÑOS (INTERVALO DE 18 A 98 AÑOS). 43.0% DE LOS PACIENTES ERAN DE 65 AÑOS Y MAYORES.

LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES ERAN BLANCOS (77.9%), 69.3% ERAN HOMBRES Y 21.5% TENÍAN UNA INFECCIÓN POLIMICROBIANA. A NIVEL BASAL, LA PUNTUACIÓN APACHE II FUE DE 14.8; 47.9% DE LOS PACIENTES TUVO UNA PUNTUACIÓN APACHE II MAYOR DE 15. SE OBSERVÓ UNA

MAYOR AGUDEZA DE LA ENFERMEDAD, REPRESENTADA POR UNA PUNTUACIÓN APACHE II ≥20 EN 23.8% DE LOS PACIENTES. EN GENERAL, 241 (45.0%) PACIENTES ESTABAN VENTILADOS EN EL MOMENTO DE LA INSCRIPCIÓN, INCLUYENDO A 194 (36.3%) PACIENTES CON VABP Y 66 (12.3%) PACIENTES CON HABP CON VENTILACIÓN. SE PRESENTÓ BACTEREMIA SIMULTÁNEA A NIVEL BASAL EN EL 6.2% DE LOS PACIENTES. A NIVEL BASAL, 48.0% DE LOS PARTICIPANTES TENÍA INSUFICIENCIA RENAL (CRCL <90 mL/Min).

ENTRE TODOS LOS PACIENTES TRATADOS, LAS REACCIONES ADVERSAS OCURRIERON DURANTE EL PERIODO DE SEGUIMIENTO ESPECIFICADO EN EL PROTOCOLO, EL CUAL FUE DE TRATAMIENTO IV MÁS 14 DÍAS DESPUÉS DE LA FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO, EN EL 85.0% (226/266) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 500 mg DE IMIPENEM / 500 mg DE CILASTATINA/250 mg DE RELEBACTAM Y 86.6% (233/269) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 4000 mg DE PIPERACILINA / 500 mg DE TAZOBACTAM. LA TABLA 4 LISTA LAS REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN ≥1% DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 500 mg DE IMIPENEM / 500 mg DE CILASTATINA / 250 mg DE RELEBACTAM O 4000 mg DE PIPERACILINA / 500 mg DE TAZOBACTAM EN EL ESTUDIO DE HABP/VABP (RESTORE IMI-2).

TABLA 4: REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN MÁS DE O IGUAL AL 1% DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA/250 mg DE RELEBACTAM O 4000 mg DE PIPERACILINA/500 mg DE TAZOBACTAM EN EL ESTUDIO DE HABP/VABP (RESTORE IMI-2)

	Imipenem/Cilastatina/Relebactam[a] (N=266) N (%)	Piperacilina/Tazobactam[b] (N=269) N (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	4 (1.5%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	6 (2.3%)	6 (2.2%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (2.3%)	3 (1.1%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (2.3%)	0 (0.0%)
Incremento de fosfatasa alcalina sanguínea	4 (1.5%)	1 (0.4%)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Erupción	3 (1.1%)	1 (0.4%)

[a]Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 mg), IV cada 6 horas.
[b]Piperacilina 4000 mg/tazobactam 500 mg, IV cada 6 horas.

OCURRIERON REACCIONES ADVERSAS GRAVES EN EL 1.1% (3/266) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA/250 mg DE RELEBACTAM Y 0.7% (2/269) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 4000 mg DE PIPERACILINA/500 mg DE TAZOBACTAM. SE REPORTARON MUERTES EN EL 15% (40/266) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA/250 mg DE RELEBACTAM Y 21.2% (57/269) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 4000 mg DE PIPERACILINA / 500 mg DE TAZOBACTAM.

OCURRIERON REACCIONES ADVERSAS QUE CONDUJERON A LA INTERRUPCIÓN EN 2.3% (6/266) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON 500 mg DE IMIPENEM/500 mg DE CILASTATINA/250 mg DE RELEBACTAM Y 1.5% (4/269) DE PACIENTES QUE RECIBIERON 4000 mg DE PIPERACILINA/ 500 mg DE TAZOBACTAM. ESTUDIO DE PATÓGENOS RESISTENTES A MÚLTIPLES

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

MEDICAMENTOS (RESTORE IMI- 1) RESTORE IMI-1, EL ESTUDIO FASE 3 EN PACIENTES CON INFECCIONES NO SUSCEPTIBLES A IMIPENEM, INCLUYÓ A 50 PACIENTES QUE FUERON INSCRITOS EN 1 DE 2 GRUPOS (RELACIÓN 2:1) DE TRATAMIENTO CIEGO ALEATORIZADO (N=47) O UN TERCER GRUPO DE TRATAMIENTO, ABIERTO, NO ALEATORIZADO (N=3).

UN TOTAL DE 31 PACIENTES DE LOS 47 PACIENTES ALEATORIZADOS FUERON TRATADOS CON RECARBRIO (ADMINISTRADO IV DURANTE 30 MINUTOS CADA 6 HORAS) Y 16 PACIENTES FUERON TRATADOS CON COLISTINA (COMO COLISTIMETATO SÓDICO; DOSIS DE CARGA DE 300 mg DE ACTIVIDAD DE COLISTINA BASE [CBA]) SEGUIDA DE 150 mg DE CBA (CORRESPONDIENTE A ~360 mg O ~4.5 MILLONES DE UI DE COLISTIMETATO SÓDICO) (IV DURANTE 30 MINUTOS CADA 12 HORAS) MÁS IMI (IV DURANTE 30 MINUTOS CADA 6 HORAS).

LA DURACIÓN PROMEDIO DEL TRATAMIENTO IV CON RECARBRIO EN EL BRAZO DE TRATAMIENTO ALEATORIZADO FUE DE 10.9 DÍAS (RANGO DE 2 A 18 DÍAS) Y LA EDAD PROMEDIO DE ESTOS PACIENTES FUE DE 56.1 AÑOS (RANGO DE 19 A 77 AÑOS).

LOS PACIENTES ERAN HOMBRES (64.5%) Y BLANCOS (83.9%), PREDOMINANTEMENTE. HUBO 3 PACIENTES QUE FUERON INSCRITOS EN UN GRUPO DE TRATAMIENTO, ABIERTO, NO ALEATORIZADO Y RECIBIERON RECARBRIO.

LA DURACIÓN PROMEDIO DEL TRATAMIENTO CON RECARBRIO EN ESTOS 3 PACIENTES FUE DE 29.9 DÍAS (RANGO DE 7 A 42 DÍAS), 2 PACIENTES ERAN MUJERES Y TODOS ERAN BLANCOS Y EN EL RANGO DE EDAD DE 24 A 68 AÑOS.

PACIENTES ALEATORIZADOS EN LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO CIEGO ENTRE TODOS LOS PACIENTES TRATADOS, OCURRIERON REACCIONES ADVERSAS EN EL 16.1% (5/31) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON RECARBRIO EN COMPARACIÓN CON EL 31.3% (5/16) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON COLISTINA MÁS IMI.

LAS REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN AL MENOS 2 PACIENTES EN CUALQUIERA DE LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO INCLUYERON DISMINUCIÓN EN LA DEPURACIÓN DE CREATININA Y MAREO.

SE REPORTÓ DISMINUCIÓN EN LA DEPURACIÓN DE CREATININA EN EL 6.5% (2/31) DE PACIENTES QUE RECIBIERON RECARBRIO Y EN EL 12.5% (2/16) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON COLISTINA MÁS IMI. SOLAMENTE SE REPORTÓ MAREO EN PACIENTES QUE RECIBIERON COLISTINA MÁS IMI (12.5%, 2/16). CONSULTE LA TABLA 5.

LA TABLA 5 LISTA LAS REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN AL MENOS 1 PACIENTE QUE RECIBIÓ RECARBRIO O COLISTINA MÁS IMI.

TABLA 5: REACCIONES ADVERSAS QUE OCURRIERON EN AL MENOS 1 PACIENTE QUE RECIBIÓ RECARBRIO O COLISTINA MÁS IMIPENEM/CILASTATINA EN EL ESTUDIO CLÍNICO RESTORE IMI-1

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Término preferido	RECARBRIO* (N=31) n (%)	Colistina + IMI† (N=16) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Leucopenia	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hiperglucemia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Trastornos gastrointestinales		
Hipoestesia oral	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Eritema en el sitio de infusión	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Pirexia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de creatinina sanguínea	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Disminución de la depuración renal de creatinina	2 (6.5%)	2 (12.5%)

*RECARBRIO (500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam) IV cada 6 horas.
†Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas).

NO HUBO REACCIONES ADVERSAS GRAVES REPORTADAS EN EL ESTUDIO RESTORE IMI-1. LA MUERTE OCURRIÓ EN EL 6.5% (2/31) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON RECARBRIO Y EN EL 18.8% (3/16) DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON COLISTINA MÁS IMI. NINGUNO DE LOS 31 PACIENTES QUE RECIBIERON RECARBRIO LO INTERRUMPIERON DEBIDO A UNA REACCIÓN ADVERSA. DOS PACIENTES (2/16) TRATADOS CON COLISTINA MÁS IMI INTERRUMPIERON EL TRATAMIENTO DEBIDO A UNA REACCIÓN ADVERSA, 1 PACIENTE INTERRUMPIÓ DEBIDO A UN INCREMENTO EN LA CREATININA SANGUÍNEA Y 1 PACIENTE INTERRUMPIÓ DEBIDO A UNA DISMINUCIÓN EN LA DEPURACIÓN DE CREATININA.

RESTORE IMI-1 INCLUYÓ UNA EVALUACIÓN PROSPECTIVA DE NEFROTOXICIDAD DE APARICIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO, LA CUAL FUE INFERIOR EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON

RECARBRIO (10.3%, 3/29) QUE EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON COLISTINA MÁS IMI (56.3%, 9/16). CONSULTE LA TABLA 6.

TABLA 6: ANÁLISIS DE LOS PACIENTES CON NEFROTOXICIDAD SURGIDA DURANTE EL TRATAMIENTO* QUE RECIBIERON RECARBRIO O COLISTINA MÁS IMIPENEM/CILASTATINA EN EL ESTUDIO CLÍNICO RESTORE IMI-1 (POBLACIÓN ASAT)

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

	RECARBRIO†	Colistina + IMI‡	Diferencia de Tratamiento	
	n / m (%)	n / m (%)	Diferencia (IC del 95%)§	Valor de p¶
Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento	3/29 (10.3)	9/16 (56.3)	-45.9 (-69.1, -18.4)	0.002

*En pacientes con función renal normal a nivel basal (<1.2 mg/dL), con el doble de creatinina sérica (a >1.2 mg/dL), O disminución en la depuración de creatinina calculada (CrCl) de ≥50%. En pacientes con insuficiencia renal preexistente (≥1.2 mg/dL), incremento de la creatinina sérica de ≥1 mg/dL, O disminución con respecto al nivel basal en la CrCl calculada de ≥20%, O con necesidad de tratamiento renal de reemplazo.
†RECARBRIO (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam) IV cada 6 horas.
‡Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de CBA de 150 mg (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas).
§Intervalo de confianza (IC) del 95% con base en el método de Miettinen y Nurminen.
¶El valor de p está basado en la Prueba Exacta de Fisher.
ASaT= Todos los pacientes como tratados.
n/m= Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento/número de paciente con una medición de creatinina basal y al menos una medición de creatinina después de al menos una dosis IV del tratamiento de estudio.

PACIENTES INSCRITOS PARA RECIBIR RECARBRIO CON MODALIDAD ABIERTA
UNO DE 3 PACIENTES QUE RECIBIERON RECARBRIO EN EL GRUPO DE TRATAMIENTO CON MODALIDAD ABIERTA INTERRUMPIÓ DEBIDO A UNA REACCIÓN ADVERSA GRAVE DE CONVULSIÓN TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA CUANDO UNA DOSIS DE IMIPENEM/CILASTATINA AJENA AL ESTUDIO FUE ADMINISTRADA INADVERTIDAMENTE AL PACIENTE ADEMÁS DE RECARBRIO CON MODALIDAD ABIERTA. NO SE REPORTARON OTRAS REACCIONES ADVERSAS. LA MUERTE OCURRIÓ EN 1 PACIENTE QUE RECIBIÓ RECARBRIO; LA MUERTE NO SE CONSIDERÓ COMO RELACIONADA CON EL MEDICAMENTO RECARBRIO.

OTRAS REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS CON IMIPENEM/CILASTATINA
ADICIONALMENTE, ABAJO SE LISTAN LAS REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS CON IMIPENEM/CILASTATINA EN ESTUDIOS CLÍNICOS O DURANTE LA EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN QUE NO SE OBSERVARON EN LOS PACIENTES TRATADOS CON IMI + REL EN LOS ESTUDIOS FASE 2 O EN PACIENTES TRATADOS CON RECARBRIO EN LOS ESTUDIOS FASE 3:

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y EL SISTEMA LINFÁTICO: AGRANULOCITOSIS, INCREMENTO EN EOSINÓFILOS, ANEMIA HEMOLÍTICA.
TRASTORNOS VASCULARES: FLEBITIS.
TRASTORNOS HEPATOBILIARES: INSUFICIENCIA HEPÁTICA, ICTERICIA.
TRASTORNOS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO: ERUPCIÓN.
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES EN EL SITIO DE ADMINISTRACIÓN: DOLOR EN EL SITIO DE INFUSIÓN.
ANÁLISIS: INCREMENTO DE DESHIDROGENASA LÁCTICA SANGUÍNEA, PRUEBA DE COOMBS POSITIVA, INCREMENTO EN EL RECUENTO DE EOSINÓFILOS.

INTERACCIONES:

GANCICLOVIR
SE HAN REPORTADO CONVULSIONES GENERALIZADAS EN PACIENTES QUE RECIBEN GANCICLOVIR SIMULTÁNEAMENTE CON IMIPENEM/CILASTATINA, UN COMPONENTE DE RECARBRIO. GANCICLOVIR NO DEBE UTILIZARSE SIMULTÁNEAMENTE CON RECARBRIO A MENOS QUE LOS BENEFICIOS POTENCIALES SUPEREN LOS RIESGOS.

ÁCIDO VALPROICO
LOS REPORTES DE CASOS EN LA LITERATURA HAN MOSTRADO QUE LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA DE CARBAPENÉMICOS, INCLUYENDO IMIPENEM/CILASTATINA (UN COMPONENTE DE RECARBRIO), A PACIENTES QUE RECIBÍAN ÁCIDO VALPROICO O DIVALPROEX SÓDICO RESULTA EN UNA DISMINUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE ÁCIDO VALPROICO. LAS CONCENTRACIONES DE ÁCIDO VALPROICO PUEDEN CAER POR DEBAJO DEL RANGO TERAPÉUTICO COMO RESULTADO DE ESTA INTERACCIÓN, INCREMENTANDO POR LO TANTO EL RIESGO DE CONVULSIONES INTERCURRENTES. AUNQUE SE DESCONOCE EL MECANISMO DE ESTA INTERACCIÓN, LA INFORMACIÓN DE ESTUDIOS IN VITRO Y EN ANIMALES SUGIERE QUE LOS CARBAPENÉMICOS PUEDEN INHIBIR LA HIDRÓLISIS DEL METABOLITO GLUCURÓNIDO DEL ÁCIDO VALPROICO (VPA G) DE NUEVO A ÁCIDO VALPROICO, DISMINUYENDO ASÍ LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ÁCIDO VALPROICO. NO SE RECOMIENDA EL USO SIMULTÁNEO DE RECARBRIO Y ÁCIDO VALPROICO/DIVALPROEX SÓDICO

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:

DOSIS RECOMENDADA EN ADULTOS
LA DOSIS RECOMENDADA DE RECARBRIO ES DE 500 mg IMIPENEM, 500 mg CILASTATINA Y 250 mg RELEBACTAM ADMINISTRADA POR INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV) DURANTE 30 MINUTOS CADA 6 HORAS EN PACIENTES DE 18 AÑOS DE EDAD Y MÁS CON DEPURACIÓN DE CREATININA (CRCL, POR LAS SIGLAS EN INGLÉS PARA CREATININE CLEARANCE) MAYOR DE O IGUAL A 90 mL/Min. PARA PACIENTES CON UNA CRCL MENOR DE 90 mL/Min SE RECOMIENDA DISMINUIR LA DOSIS COMO SE MUESTRA EN LA TABLA 1.

AJUSTES DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL
SE RECOMIENDA AJUSTAR LA DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. LOS PACIENTES QUE TIENEN UNA CRCL MENOR DE 90 mL/Min REQUIEREN UNA DISMINUCIÓN DE LA DOSIS DE RECARBRIO COMO SE INDICA EN LA TABLA 1. PARA PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL VARIABLE, LA CRCL DEBE SER MONITOREADA. UTILICE EL MÉTODO COCKCROFT-GAULT DESCRITO A CONTINUACIÓN PARA CALCULAR LA CRCL:

CRCL (HOMBRES) = (PESO EN KG) X (140 MENOS LA EDAD EN AÑOS)
(72) X (CREATININA SÉRICA (mg/100 mL))
CRCL (MUJERES) = (0.85) X (EL VALOR OBTENIDO UTILIZANDO LA FÓRMULA ANTERIOR)

TABLA 1: DOSIS DE RECARBRIO PARA PACIENTES ADULTOS CON INSUFICIENCIA RENAL

Depuración de Creatinina (mL/min)*	**Dosis Recomendada de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)†**
60 a 89	400 / 400 / 200
30 a 59	300 / 300 / 150
15 a 29 o Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD)‡ en hemodiálisis	200 / 200 / 100

*CrCl calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault
†Administrar vía IV durante 30 minutos cada 6 horas.
‡ La administración debe ser programada después de la hemodiálisis.
RECARBRIO se presenta como vial único en una combinación de dosis fija; la dosis para cada componente se ajustará igualmente durante la preparación *[Consulte Dosis y administración (2.4)]*.

LOS PACIENTES CON CRCL MENOR DE 15 mL/Min NO DEBEN RECIBIR RECARBRIO A MENOS DE QUE LA HEMODIÁLISIS SE IMPLEMENTE DENTRO

DE 48 HORAS. HAY INFORMACIÓN INADECUADA PARA RECOMENDAR EL USO DE RECARBRIO EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL.

DOSIS EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS
AL TRATAR A PACIENTES CON CRCLS MENORES DE 15 mL/Min QUE ESTÁN SUJETOS A HEMODIÁLISIS, UTILICE LAS RECOMENDACIONES DE DOSIS PARA PACIENTES CON CRCLS MENORES DE 30 mL/Min A MAYOR O IGUAL A 15 mL/Min COMO SE INDICA EN LA TABLA 1. IMIPENEM, CILASTATINA Y RELEBACTAM SON DEPURADOS DE LA CIRCULACIÓN DURANTE HEMODIÁLISIS. EL PACIENTE DEBE RECIBIR RECARBRIO DESPUÉS DE LA HEMODIÁLISIS Y A INTERVALOS PROGRAMADOS DESPUÉS DEL FINAL DE ESA SESIÓN DE HEMODIÁLISIS.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE RECARBRIO PARA ADMINISTRACIÓN IV
RECARBRIO SE PRESENTA COMO UN POLVO SECO EN UN VIAL DE DOSIS ÚNICA QUE DEBE SER RECONSTITUIDO Y DILUIDO DE MANERA ADICIONAL UTILIZANDO TÉCNICA ASÉPTICA ANTES DE LA INFUSIÓN IV COMO SE DETALLA A CONTINUACIÓN.

- PARA PREPARAR LA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, EL CONTENIDO DEL VIAL DEBE SER RECONSTITUIDO CON EL DILUYENTE ADECUADO DE UNA BOLSA DE INFUSIÓN DE 100 mL. LA LISTA DE DILUYENTES ADECUADOS ES LA SIGUIENTE:

  - CLORURO DE SODIO INYECTABLE AL 0.9%, USP
  - DEXTROSA INYECTABLE AL 5%, USP
  - DEXTROSA INYECTABLE AL 5%, USP + CLORURO DE SODIO INYECTABLE AL 0.9%, USP
  - DEXTROSA INYECTABLE AL 5%, USP + CLORURO DE SODIO INYECTABLE AL 0.45%, USP
  - DEXTROSA INYECTABLE AL 5%, USP + CLORURO DE SODIO INYECTABLE AL 0.225%, USP

- RETIRE 20 mL (10 mL 2 VECES) DE DILUYENTE DE LA BOLSA DE INFUSIÓN ADECUADA Y RECONSTITUYA EL VIAL CON 10 mL DEL DILUYENTE. LA SUSPENSIÓN RECONSTITUIDA NO DEBE ADMINISTRARSE POR INFUSIÓN IV DIRECTA.
- DESPUÉS DE LA RECONSTITUCIÓN, AGITE BIEN EL VIAL Y TRANSFIERA LA SUSPENSIÓN RESULTANTE EN LOS 80 mL RESTANTES DE LA BOLSA DE INFUSIÓN.
- AÑADA LOS 10 mL ADICIONALES DEL DILUYENTE DE LA INFUSIÓN AL VIAL Y AGITE BIEN PARA ASEGURAR LA TRANSFERENCIA COMPLETA DEL CONTENIDO DEL VIAL; REPITA LA TRANSFERENCIA DE LA SUSPENSIÓN RESULTANTE A LA SOLUCIÓN DE INFUSIÓN ANTES DE ADMINISTRAR. AGITE LA MEZCLA RESULTANTE HASTA QUE ESTÉ CLARA.
- LAS SOLUCIONES RECONSTITUIDAS DE RECARBRIO VARÍAN DE INCOLORAS A AMARILLO. LAS VARIACIONES DE COLOR DENTRO DE ESTE INTERVALO NO AFECTAN LA POTENCIA DEL PRODUCTO.

LOS MEDICAMENTOS PARENTERALES DEBEN SER REVISADOS VISUALMENTE BUSCANDO PARTÍCULAS Y DECOLORACIÓN PREVIAMENTE A LA ADMINISTRACIÓN, SIEMPRE Y CUANDO LA SOLUCIÓN Y EL ENVASE LO PERMITAN. DESECHE SI SE OBSERVAN DECOLORACIÓN O PARTÍCULAS VISIBLES.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE RECARBRIO PARA ADMINISTRACIÓN IV EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL, PREPARE UNA DOSIS REDUCIDA DE RECARBRIO PREPARANDO UNA SOLUCIÓN DE 100 mL DEL

CONTENIDO DEL VIAL (COMO SE DESCRIBIÓ ANTES), RETIRANDO DESPUÉS Y DESECHANDO EL EXCESO DE ACUERDO CON LA TABLA 2.

TABLA 2: PREPARACIÓN DE DOSIS REDUCIDAS DE RECARBRIO PARA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/ relebactam) (mg)	Después de la preparación como se indica anteriormente, retire de la bolsa preparada de 100 mL el volumen indicado a continuación y deseche (mL)	Volumen resultante (mL) que proporciona la dosis reducida indicada
60 a 89	400 / 400 / 200	20	80
30 a 59	300 / 300 / 150	40	60
15 a 29 o ESRD en hemodiálisis	200 / 200 / 100	60	40

ALMACENAMIENTO DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA RECARBRIO, TAL Y COMO SE PRESENTA EN VIALES DE VIDRIO DE DOSIS ÚNICA UNA VEZ RECONSTITUIDO CON EL DILUYENTE ADECUADO Y CON UNA DILUCIÓN POSTERIOR EN LA BOLSA DE INFUSIÓN, MANTIENE UNA POTENCIA SATISFACTORIA DURANTE AL MENOS 4 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (HASTA 30°C) O DURANTE AL MENOS 24 HORAS EN REFRIGERACIÓN ENTRE 2 A 8°C (36 A 46°F). NO CONGELE LAS SOLUCIONES DE RECARBRIO.

MEDICAMENTOS INYECTABLES COMPATIBLES E INCOMPATIBLES Y OTROS MATERIALES UTILIZADOS PARA LA ADMINISTRACIÓN IV

MEDICAMENTOS COMPATIBLES
SE EVALUÓ LA COMPATIBILIDAD FÍSICA DE RECARBRIO CON MEDICAMENTOS INYECTABLES SELECCIONADOS EN DOS DILUYENTES DISPONIBLES COMÚNMENTE. LOS MEDICAMENTOS COMPATIBLES CON EL DILUYENTE COMPATIBLE CORRESPONDIENTE (ES DECIR, DEXTROSA INYECTABLE AL 5%, USP O CLORURO DE SODIO INYECTABLE AL 0.9%, USP) SE LISTAN MÁS ADELANTE. RECARBRIO NO DEBE SER ADMINISTRADO SIMULTÁNEAMENTE A TRAVÉS DE LA MISMA LÍNEA IV (O CÁNULA), CON OTROS MEDICAMENTOS NO LISTADOS A CONTINUACIÓN, YA QUE NO HAY INFORMACIÓN DE COMPATIBILIDAD DISPONIBLE. REFIÉRASE A LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DEL(LOS) MEDICAMENTO(S) ADMINISTRADO(S) SIMULTÁNEAMENTE PARA CONFIRMAR LA COMPATIBILIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN SIMULTÁNEA.

LISTA DE MEDICAMENTOS INYECTABLES COMPATIBLES PARA USARSE CON DEXTROSA INYECTABLE AL 5% USP O CLORURO DE SODIO INYECTABLE AL 0.9% USP COMO DILUYENTES
• DEXMEDETOMIDINA
• DOPAMINA
• ADRENALINA
• FENTANILO
• HEPARINA
• MIDAZOLAM
• NORADRENALINA
• FENILEFRINA

MATERIAL COMPATIBLE DE BOLSAS Y EQUIPOS DE INFUSIÓN IV
RECARBRIO ES COMPATIBLE CON LOS SIGUIENTES MATERIALES DE BOLSAS CONTENEDORAS Y EQUIPOS DE INFUSIÓN IV. NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MATERIAL DE BOLSAS Y EQUIPOS DE INFUSIÓN IV NO INCLUIDO EN LA LISTA SIGUIENTE.

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

MATERIAL DE BOLSAS CONTENEDORAS IV
CLORURO DE POLIVINILO (PVC) Y POLIOLEFINA (POLIPROPILENO Y POLIETILENO)

MATERIAL DE EQUIPOS DE INFUSIÓN IV (CON TUBOS)
PVC + DI-(2-ETILHEXIL)FTALATO (DEHP) Y PVC ALINEADO CON POLIETILENO (PE)

CATÉTERES
SOLO UN TIPO DE CATÉTER, ETILENPROPILENO FLUORINADO (FEP), FUE INCLUIDO EN EL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD. DEBIDO A QUE EL CATÉTER TIENE UNA EXPOSICIÓN LIMITADA A LA SOLUCIÓN DE INFUSIÓN, SE CONSIDERA INSIGNIFICANTE SU CONTRIBUCIÓN A LA COMPATIBILIDAD; POR LO TANTO, OTROS TIPOS DE CATÉTERES QUE NO FUERON INCLUIDOS EN EL ESTUDIO DE COMPATIBILIDAD PUEDEN SER CONSIDERADOS COMO ACEPTABLES.

MEDICAMENTOS INYECTABLES INCOMPATIBLES MEDICAMENTOS INCOMPATIBLES RECARBRIO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN ES INCOMPATIBLE FÍSICAMENTE CON PROPOFOL EN DEXTROSA AL 5% USP O CLORURO DE SODIO AL 0.9% USP.

NORMA FARMACOLOGICA: 4.1.1.1.N60

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.

OBSERVACIONES: LAS CONTRAINDICACIONES 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 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 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: 36 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACIÓN

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

RESOLUCIÓN No. 2024045446 DE 3 de Octubre 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 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	ALMACENAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30 °C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL. UNA VEZ RECONSTITUIDO Y DILUIDO, MANTIENE UNA POTENCIA SATISFACTORIA DURANTE AL MENOS 4 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE (HASTA 30°C) O DURANTE AL MENOS 24 HORAS EN REFRIGERACIÓN ENTRE 2 A 8°C. NO CONGELE LAS SOLUCIONES DE RECARBRIO.
EXPEDIENTE No.:	20212212
RADICACIÓN No.:	20211197608
FECHA:	28/09/2021

ARTICULO TERCERO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque allegados mediante el radicado de respuesta a auto No. 20231152566 del 08/06/2023 (folios 39 a 40) para las presentaciones comerciales aprobadas, en los cuales deberán incluir el número del registro sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR el inserto/ información para prescribir versión 052021 allegado mediante radicado de respuesta a auto No. 20231152566 del 08/06/2023 (folios 42 a 57).

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios acelerados con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses bajo condiciones de Temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5% HR) y naturales con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75%± 5%HR). El tiempo de vida útil del producto en uso una vez reconstituido y una vez realizada la dilución posterior en la bolsa de infusión, se soportó con estudios a 0 horas y 24 horas bajo condiciones de temperatura de 5°C y 0 horas, 2 horas y 4 horas bajo condiciones de temperatura de 30°C.

El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

ARTÍCULO SEXTO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado, 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 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. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

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

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

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

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/10/04 09:49:42 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia