<< Atras

Datos Generales del Producto

Expediente Sanitario	20112074	Nombre producto	**BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL**				
Registro Sanitario	INVIMA 2017M-0017819	Vencimiento		Modalidad	IMPORTAR Y VENDER	Estado Registro	Vigente
Observaciones	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE. EL TITULAR Y EL FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO. LAS PRESENTACIONES COMERCIALES APROBADAS EN EL REGISTRO SANITARIO PODRÁN SER EMPLEADAS COMO PRESENTACIONES INSTITUCIONALES, SIEMPRE Y CUANDO EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS CON DESTINO A LAS ENTIDADES DE PREVISIÓN, ASISTENCIA O SEGURIDAD SOCIAL Y SIMILARES, SE ENCUENTREN MARCADAS CON UNA LEYENDA QUE ESPECIFIQUE TAL CONDICIÓN O EXCLUSIVIDAD.					

Información Farmacológica

Indicaciones:	Indicaciones Adultos: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria. Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1% Pediatría: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional. Blincyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación	Norma Farmacológica:	6.0.0.0.N10. Acta 25 del 2016 numeral 3.1.1.3
Contraindicaciones:	HIPERSENSIBILIDAD. BLINCYTO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA A BLINATUMOMAB U OTRO COMPONENTE DE LA FORMULACIÓN DEL PRODUCTO.		
Precauciones y Advertencias:	Advertencias y Precauciones Especiales de Uso Eventos Neurológicos Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal. Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto. Infecciones Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada. Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente. Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter. Síndrome de Liberación de Citoquinas El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto. Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos. Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto. Reacciones a la Infusión Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC). Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto. Síndrome de Lisis Tumoral El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto. Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto. Neutropenia y Neutropenia Febril La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente. Errores de Medicación Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis). Elevación de las Enzimas Hepáticas El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto. Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto. Pancreatitis Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el		

	marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis. Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto. Leucoencefalopatía Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes. Recaída a CD19 Negativo Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea. Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anormalidades inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.
Interacciones	No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. Se espera que Blincyto no afecte las actividades de la enzima CYP450. Los resultados de un ensayo in vitro en hepatocitos humanos sugieren que blinatumomab no afectó las actividades de la enzima CYP450. La elevación transitoria de las citoquinas puede afectar las actividades de la enzima CYP450. Basado en el modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK), el efecto de la elevación transitoria de citoquinas sobre las actividades de las enzimas CYP450 es menor del 30%, durando menos de una semana; el efecto sobre la exposición a los sustratos sensibles a CYP450 es menor que el doble. Por lo tanto, la elevación de citoquinas mediada por blinatumomab parece tener bajo potencial de interacción con medicamentos clínicamente significativa.

Tipo Registro:		Acta No.:		Condición Venta	CON FORMULA FACULTATIVA
Via Administracion	IV - INTRAVENOSA				

Información Farmacéutica

Forma farmaceutica	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE					Condicion Especial	
Consideración vida útil							
Condición Almacenamiento	TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL, PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR.						
Inserto	SI	IPP		Condición especial		Vida útil PT	60 meses
Ruta Estudio						Producto referencia	

Presentaciones Comerciales

Presentacion Comercial									
Expediente Sanitario	Consec	Termino	Unidad / Medida	Cantidad	Descripcion	IUM	Fecha insc	Estado	Fecha Inactiv
20112074	**1**	0247	Unidad (s)	1,00	BLINATUMOMAB 0,0125 mg/mL POLVOS PARA RECONSTITUIR INTRAVENOSA (BLINCYTO) VIAL 3,0800ml / CAJA X 1 (SOLVENTE)	1B1018931000100	2017/04/11	Activo	
20112074	**2**	0247	Unidad (s)	1,00	MUESTRA MÉDICA: BLINATUMOMAB 0,0125 mg/mL POLVOS PARA RECONSTITUIR INTRAVENOSA (BLINCYTO) VIAL 3,0800ml / CAJA X 1 (SOLVENTE)	1B1018931000101	2017/08/08	Activo	

Principios Activos

Principio	Cantidad(Separador decimal es el punto)	Unidad de Medida
BLINATUMOMAB	38,50000	mcg

Clasificacion ATC del Producto

ATC	Sustancia Quimica	Sistema Organico	Grupo Farmacologico	SubGrupo Farmacologico	Subgrupo Quimico
L01XC19	BLINATUMOMAB	AGENTES ANTINEOPLASICOS E INMINOMODULADORES	AGENTES ANTINEOPLASICOS	OTROS AGENTES ANTINEOPLASICOS	ANTICUERPOS MONOCLONALES

Roles por Producto

Rol	Nombre / Razon Social	Direccion	Pais	Depto	Ciudad	Email
ACONDICIONADOR	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	State Road 31, Km. 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777 - 4060 en Estados Unidos	PUERTO RICO			
ACONDICIONADOR	DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA COLOMBIA S.A.	Carrera 106 No. 15 A- 25, Interior 116, Manzana 18, Zona Franca en Bogotá D.C.	COLOMBIA	D.C.	BOGOTA	diana.sierra@dhl.com
FABRICANTE	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG	Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d.R en ALEMANIA	ALEMANIA			regulatoria@boehringer-ingelheim.com
FABRICANTE	AMGEN TECHNOLOGY (IRELAND) UNLIMITED COMPANY (ADL), MODULO DE PRODUCCION 2	Pottery Road, Dun Laoghhaire, Dublin Irlanda	IRLANDA			
FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA	LONZA BIOLOGICS PLC (FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO)	228 Bath Road Slough Berkshire SL 4DX	REINO UNIDO			

IMPORTADOR	AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S	Carrera 7 No. 123 - 35, Piso 6, Bogotá D.C.	COLOMBIA	D.C.	BOGOTA	asuntosregulatorios@amgen.com
TITULAR REGISTRO SANITARIO	AMGEN MANUFACTURING LIMITED	State Road 31 KM 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777	PUERTO RICO			asuntosregulatorios@amgen.com

Imprimir << Atras

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

RESOLUCIÓN No. 2017035707 DE 29 de Agosto de 2017
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, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2016051872 del 12 de diciembre de 2016, el INVIMA aprobó la Evaluación Farmacológica, para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial y se aprobó la protección de la información no divulgada allegada mediante el escrito No. 2016095454 del 15 de julio de 2016, de acuerdo con lo establecido en el Acta No. 25 de 2016, numeral 3. 1.1.3 emitida por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

Que mediante escrito radicado con el No. 2016185573 del 22 de diciembre de 2016, el señor Michael Himmel, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, con protección de la información no divulgada, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en PUERTO RICO.

Que mediante alcance al expediente No. 2017050613 del 11 de abril de 2017, el interesado allegó información técnica complementaria.

Que mediante Auto No. 2017005987 del 04 de mayo de 2017, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicito el cumplimiento de los siguientes requerimientos: Allegar las BPM del fabricante de la sustancia activa, corregir en el inserto el volumen de reconstitución, solicitar nuevamente el IUM, allegar certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de AMGEN MANUFACTURING LTD debidamente apostillado o consularizado y legalizado.

Que mediante escrito radicado con el No. 2017085771 del 16 de junio de 2017, el interesado dio respuesta al referido auto.

Que mediante alcance al expediente No. 2017103728 del 24 de julio de 2017, el interesado allego copia de certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para el fabricante Lonza Biologics PLC.

Que mediante alcance al expediente No. 2017107301 del 28 de julio de 2017, el interesado allegó inserto debidamente ajustado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que una vez revisada la documentación allegada, este despacho se permite hacer las siguientes consideraciones.

Las BPM del fabricante se aclararon dudas sobre el punto 1.4 indica que es para sustancia activa. Se allegó un nuevo IUM y la descripción queda tal como fue solicitado pero para mayor claridad se coloca en el ítem presentaciones de la presente resolución... BLINATUMOMAB 0,0125 mg/mL.

Con relación a la vida útil del producto se presentó estudios primarios a 48 meses pero en condiciones diferentes al lote comercial, por lo tanto, no es posible dar esa vida útil. Se aprueba con base en la validación de lotes que presenta las mismas condiciones del lote comercial se le otorga una vida útil de 36 meses, debiendo allegar los resultados de los lotes 406580 y 407415 además el producto debe contar con un programa de seguimiento de estabilidad el cual debe allegar periódicamente estos estudios.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca BLINCYTO, cuyo titular es la sociedad AMGEN INC la cual autoriza a la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED, para que utilice esta marca que se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017035707 DE 29 de Agosto de 2017
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, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

Que mediante el alcance al expediente No. 2017103728 del 24 de julio de 2017, el interesado allegó el documento No. UK MIA 18606 Insp GMP 18606/11099-0011 emitido por EUDRA, por medio del cual se certifican las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de la sustancia activa como lo indica en el punto 1.4, LONZA BIOLOGICS PLC ubicado en 228 Bath Road, Slough, SI14DX REINO UNIDO, con vigencias hasta el 20/05/2018.

Que mediante documento NL/H 15/1007555, la Agencia de Países Bajos, certifico las Buenas Prácticas de Manufactura de AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, 00777 - 4060 EN ESTADOS UNIDOS, con vigencia hasta el 10/12/2018.

Que mediante documento No. DE_BW_01_GMP_2015_0041, emitido por el Estado Federado de Baden Wüttemberg Alemania, certifican las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante de producto terminado y la solución estabilizadora BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & Co. KG ubicado en Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d.R ALEMANIA, vigente hasta el 17/03/2018.

Que mediante Resolución No. 2016010693 del 01 de abril de 2016, el INVIMA, certifico las Buenas Prácticas de Manufactura de DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A ubicado en la Carrera 106 No.15-25 Interior 116 Manzana 18 Zona Franca BOGOTÄ D.C con una vigencia hasta el 03/05/2019.

Que mediante el Acta 25 de 2016 numeral 3.1.1.3 emitida por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora, se conceptuó aprobar la protección de la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, el Acta 25 del 2016 numeral 3.1.1.3 de Comisión Revisora y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO:	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL
IUM DE PRIMER NIVEL:	1B100063
IUM DE SEGUNDO NIVEL:	1B1000631000
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2017M-0017819
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en PUERTO RICO
FABRICANTE(S):	**Fabricante de Principio Activo:** LONZA BIOLOGICS PLC ubicado en 228 Bath Road, Slough, SI14DX REINO UNIDO **Fabricante de Producto Terminado:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & Co. KG ubicado en Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d.R ALEMANIA
IMPORTADOR(ES):	AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S ubicado en la Calle 100 7 A-81 Piso 6 en BOGOTA D.C.
ACONDICIONADOR(ES):	AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, 00777 - 4060 EN ESTADOS UNIDOS DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A ubicado en la Carrera 106 No.15-25 Interior 116 Manzana 18 Zona Franca BOGOTÄ D.C
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE
VIA ADMINISTRACIÓN:	INTRAVENOSA
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada 3,08 mL / VIAL RECONSTITUIDO. Contiene BLINATUMOMAB 38,5 mcg
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	IUM 1B1000631000101 BLINATUMOMAB 0,0125 mg/mL POLVOS PARA RECONSTITUIR INTRAVENOSA (BLINCYTO) VIAL 3,08ml / CAJA X 1

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64-28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017035707 DE 29 de Agosto de 2017
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, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

	(SOLVENTE); IUM 1B1000631000102 MUESTRA MÉDICA: BLINATUMOMAB 0,0125 mg/ mL POLVOS PARA RECONSTITUIR INTRAVENOSA (BLINCYTO) VIAL 3,08ml / CAJA X 1 (SOLVENTE)
INDICACIONES:	BLINCYTO ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) DE PRECURSORES DE CÉLULAS B, CROMOSOMA PHILADELPHIA NEGATIVO, EN RECAÍDA O REFRACTARIA.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN No. 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	HIPERSENSIBILIDAD. BLINCYTO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA A BLINATUMOMAB U OTRO COMPONENTE DE LA FORMULACIÓN DEL PRODUCTO.PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: EVENTOS NEUROLÓGICOS: SE HAN OBSERVADO EVENTOS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO. LOS EVENTOS NEUROLÓGICOS DE GRADO 3 O SUPERIOR (SEVEROS O QUE AMENAZAN LA VIDA) DESPUÉS DEL INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BLINCYTO INCLUYERON ENCEFALOPATÍA, CONVULSIONES, TRASTORNOS DEL HABLA, ALTERACIONES DE LA CONCIENCIA, CONFUSIÓN Y DESORIENTACIÓN, Y ALTERACIONES DE LA COORDINACIÓN Y EL EQUILIBRIO. LA MEDIANA DE TIEMPO HASTA EL INICIO DE UN EVENTO NEUROLÓGICO FUE 9 DÍAS Y LA MAYORÍA DE LOS EVENTOS SE RESOLVIERON Y CON POCA FRECUENCIA CONLLEVARON A LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON BLINCYTO. SE REPORTARON ALGUNOS EVENTOS CON UN DESENLACE FATAL.EXISTE EXPERIENCIA LIMITADA CON BLINCYTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) ACTIVA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) O ANTECEDENTES DE EVENTOS NEUROLÓGICOS. PACIENTES CON ANTECEDENTES O PRESENCIA DE PATOLOGÍAS DEL SNC CLÍNICAMENTE RELEVANTES FUERON EXCLUÍDOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.LOS PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO DEBEN SER EVALUADOS CLÍNICAMENTE PARA IDENTIFICAR SIGNOS Y SÍNTOMAS DE EVENTOS NEUROLÓGICOS. EL MANEJO DE ESTOS SIGNOS Y SÍNTOMAS PUEDE REQUERIR INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.INFECCIONES: LOS PACIENTES CON LLA ESTÁN INMUNOCOMPROMETIDOS Y POR ENDE EN UN MAYOR RIESGO DE INFECCIONES SERIAS. EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO SE HAN OBSERVADO INFECCIONES SERIAS, QUE INCLUYEN SEPSIS, NEUMONÍA, BACTERIEMIA, INFECCIONES OPORTUNISTAS, E INFECCIONES DEL SITIO DEL CATÉTER, ALGUNAS DE ÉSTAS FUERON DE AMENAZA PARA LA VIDA O FATALES. LOS PACIENTES CON ESTADO FUNCIONAL SEGÚN LA ESCALA DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG) = 2, EXPERIMENTARON UNA MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIONES SERIAS COMPARADO CON LOS PACIENTES CON ESTADO FUNCIONAL ECOG< 2. EXISTE EXPERIENCIA LIMITADA CON BLINCYTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA NO CONTROLADA.EVALUAR A LOS PACIENTES CON RELACIÓN A SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INFECCIÓN Y TRATARLOS APROPIADAMENTE. EL MANEJO DE INFECCIONES PUEDE REQUERIR

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017035707 DE 29 de Agosto de 2017
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, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.BLINCYTO DEBE PREPARARSE POR PERSONAL CAPACITADO DE MANERA APROPIADA EN MANIPULACIONES ASÉPTICAS Y MEZCLA DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS. LA TÉCNICA ASÉPTICA DEBE SER ESTRICTAMENTE OBSERVADA EN EL MOMENTO DE PREPARAR LA SOLUCIÓN PARA LA INFUSIÓN Y AL REALIZAR EL CUIDADO RUTINARIO DEL CATÉTER.SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS: EL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC), QUE PODRÍA AMENAZAR LA VIDA O SER FATAL, FUE REPORTADO EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO.LOS EVENTOS ADVERSOS SERIOS QUE PODRÍAN ESTAR ASOCIADOS CON SLC INCLUYEN PIREXIA, ASTENIA, CEFALEA, HIPOTENSIÓN, INCREMENTO DE LA BILIRRUBINA TOTAL Y NAÚSEAS; ESTOS EVENTOS CONLLEVARON A LA INTERRUPCIÓN DE BLINCYTO CON POCA FRECUENCIA. EN ALGUNOS CASOS, LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID), EL SÍNDROME DE FUGA CAPILAR (SFC) Y LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA/SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA (LH/SAM) SE HAN REPORTADO EN EL CONTEXTO DE SLC. LOS PACIENTES DEBEN SER EVALUADOS CUIDADOSAMENTE EN BUSCA DE SIGNOS O SÍNTOMAS DE ESTOS EVENTOS.PARA MITIGAR EL RIESGO DE SLC ES IMPORTANTE INICIAR LA ADMINISTRACIÓN DE BLINCYTO (CICLO 1, DÍAS 1 A 7) A LA DOSIS DE INICIO RECOMENDADA.EL MANEJO DE EVENTOS DE SLC PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O PERMANENTE DE BLINCYTO.REACCIONES A LA INFUSIÓN:LAS REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN PUEDEN SER CLÍNICAMENTE INDISTINGUIBLES DE LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC).LOS PACIENTES DEBEN SER OBSERVADOS CUIDADOSAMENTE EN BUSCA DE REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN, ESPECIALMENTE DURANTE LA PRIMERA INFUSIÓN DEL PRIMER CICLO, Y TRATADOS APROPIADAMENTE. EL MANEJO DE LAS REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: EL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SLT), QUE PODRÍA AMENAZAR LA VIDA O SER FATAL, SE HA OBSERVADO EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO.LAS MEDIDAS PROFILÁCTICAS ADECUADAS INCLUYENDO HIDRATACIÓN DEBEN UTILIZARSE PARA LA PREVENCIÓN DEL SLT DURANTE EL TRATAMIENTO CON BLINCYTO. LOS PACIENTES DEBEN SER EVALUADOS CUIDADOSAMENTE EN BUSCA DE SIGNOS O SÍNTOMAS DEL SLT. EL MANEJO DE ESTOS EVENTOS PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.NEUTROPENIA Y NEUTROPENIA FEBRIL: LA NEUTROPENIA Y LA NEUTROPENIA FEBRIL, INCLUYENDO LOS CASOS QUE AMENAZAN LA VIDA, SE HAN OBSERVADO EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO. SE DEBEN MONITORIZAR LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO (INCLUYENDO, PERO NO LIMITADO A, EL RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS Y EL RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS) DURANTE LA INFUSIÓN CON BLINCYTO Y TRATARSE APROPIADAMENTE.ERRORES DE MEDICACIÓN: SE HAN OBSERVADO ERRORES DE MEDICACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE BLINCYTO. ES MUY IMPORTANTE QUE LAS INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN (INCLUIDA LA MEZCLA) Y ADMINISTRACIÓN SEAN SEGUIDAS ESTRICTAMENTE PARA MINIMIZAR LOS ERRORES DE MEDICACIÓN (INCLUYENDO DOSIS

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017035707 DE 29 de Agosto de 2017
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, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

	INSUFICIENTES Y EXCESIVAS).ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS: EL TRATAMIENTO CON BLINCYTO SE HA ASOCIADO CON LAS ELEVACIONES TRANSITORIAS DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS. LA MAYORÍA DE ESTOS EVENTOS SE OBSERVARON EN LA PRIMERA SEMANA DE INICIO CON BLINCYTO Y NO REQUIRIERON INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.SE DEBE MONITORIZAR LA ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT), ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST), LA GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT), Y LA BILIRRUBINA TOTAL EN SANGRE ANTES DE INICIAR Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON BLINCYTO.PANCREATITIS:SE HA REPORTADO PANCREATITIS, QUE AMENAZA LA VIDA O FATAL, EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y EN EL MARCO POSTCOMERCIALIZACIÓN. LA TERAPIA CON DOSIS ALTAS DE ESTEROIDES PUDO HABER CONTRIBUIDO EN ALGUNOS CASOS A LA PANCREATITIS.SE DEBE EVALUAR AQUELLOS PACIENTES QUE DESARROLLEN SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PANCREATITIS. EL MANEJO DE PANCREATITIS PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.LEUCOENCEFALOPATÍA: SE HAN OBSERVADO CAMBIOS EN LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM) CRANEALES QUE PRESENTAN LEUCOENCEFALOPATÍA EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO, ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO CON IRRADIACIÓN CRANEAL Y QUIMIOTERAPIA ANTILEUCÉMICA (INCLUYENDO METOTREXATO SISTÉMICO A ALTAS DOSIS O CITARABINA INTRATECAL). SE DESCONOCE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE ESTOS CAMBIOS EN LAS IMÁGENES.
OBSERVACIONES:	LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE. EL TITULAR Y EL FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO. LAS PRESENTACIONES COMERCIALES APROBADAS EN EL REGISTRO SANITARIO PODRÁN SER EMPLEADAS COMO PRESENTACIONES INSTITUCIONALES, SIEMPRE Y CUANDO EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS CON DESTINO A LAS ENTIDADES DE PREVISIÓN, ASISTENCIA O SEGURIDAD SOCIAL Y SIMILARES, SE ENCUENTREN MARCADAS CON UNA LEYENDA QUE ESPECIFIQUE TAL CONDICIÓN O EXCLUSIVIDAD. "TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995."
VIDA UTIL:	(3) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACION
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	TEMPERATURA ENTRE 2°C Y 8°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL, PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR.
EXPEDIENTE No.:	20112074
RADICACIÓN No.:	2016185573

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64 /28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1 SC 7341 - 1 CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017035707 DE 29 de Agosto de 2017
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, en ejercicio de las facultades legales conferidas mediante el Decreto 2078 de 2012, la Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** como único diseño los bocetos de envase y/o empaque allegados mediante el radicado No. 2016185573 del 22/12/2016 y el inserto allegado mediante el alcance al expediente No. 2017107301 del 28/07/02017, en los cuales deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: APLICAR LA PROTECCIÓN al uso de la información no divulgada que trata el Decreto 2085 de 2002, de acuerdo con la Resolución No. 2016051872 del 12 de diciembre de 2016 y el Acta No. 25 de 2016, numeral 3. 1.1.3 emitida por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora. La protección a la información no divulgada se extenderá por CINCO (5) años, contados a partir de la fecha de la ejecutoria de la presente resolución.

ARTÍCULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios (naturales/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 12, 18, 24 y 36 y bajo condiciones de Temperatura entre 2°C y 8°C.

ARTÍCULO QUINTO: CORREGIR DE OFICIO la Resolución No. 2016051872 del 12 de diciembre de 2016, en su parte Resolutiva, Artículo Primero, ítem **COMPOSICIÓN,** el cual quedara de la siguiente forma:

> *...Después de reconstituir con 3 mL de agua para inyección estéril sin conservantes, el volumen total resultante de solución reconstituida es de aproximadamente 3,08 mL y la concentración final de la solución es 12,5 mcg/mL de blinatumomab.*

ARTÍCULO SEXTO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

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

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 29 de Agosto de 2017
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó Legal: lleont, Técnico: avillegasb Revisó: cordina_medicamentos

Firma valida

Firmado digitalmente por FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2017.08.29 09:41:54 COT
Razón: INVIMA
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.° 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

GP 202 - 1
SC 7341 - 1
CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017054064 DE 19 de Diciembre de 2017
Por la cual se corrige una Resolución

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819

RADICACIÓN: 2017141432
VIGENCIA: 19/09/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, el INVIMA aprobó el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante escrito radicado con el No. 2017141432 del 29 de septiembre de 2017, la señora Ángela Cruz, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S, presentó solicitud de corrección de la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el sentido de indicar de la siguiente forma el ítem contraindicaciones y advertencias, de la parte resolutiva:

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	*...INFECCIONES: LOS PACIENTES CON LLA ESTÁN INMUNOCOMPROMETIDOS Y POR ENDE EN UN MAYOR RIESGO DE INFECCIONES SERIAS. EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO SE HAN OBSERVADO INFECCIONES SERIAS, QUE INCLUYEN SEPSIS, NEUMONÍA, BACTERIEMIA, INFECCIONES OPORTUNISTAS, E INFECCIONES DEL SITIO DEL CATÉTER, ALGUNAS DE ÉSTAS FUERON DE AMENAZA PARA LA VIDA O FATALES. LOS PACIENTES CON ESTADO FUNCIONAL SEGÚN LA ESCALA DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP **(ECOG) = 2**, EXPERIMENTARON UNA MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIONES SERIAS COMPARADO CON LOS PACIENTES CON ESTADO FUNCIONAL ECOG< 2.*
	*Debe aparecer **(ECOG) ≥ 2**,*
Corrección de la base del INVIMA	*Debe aparecer **(ECOG) ≥ 2**,*

*Corrección en el **ARTÍCULO SEGUNDO**: **APROBAR** como único diseño los bocetos de envase y/o empaque allegados mediante el radicado No. 2016185573 del 22/12/2016 y el inserto **versión 1 de Junio de 2016 así como la información para prescribir versión 1 de junio de 2016,** allegado mediante el alcance al expediente No. 2017107301 del 28/07/02017*

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud de corrección presentada por la interesada, éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación del expediente No. 20112074, se procede a corregir el ítem de contraindicaciones y advertencias, de la siguiente manera: ... **(ECOG)** mayor o igual a 2 tanto a la resolución y quede en la base de datos corregida ya que este símbolo no lo coge el sistema.

Como solo se corrigió el volumen total resultante tanto en el inserto como en la información para prescribir se corrige como se solicita.

Por lo expuesto anteriormente, se procede a corregir la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, conforme lo establece el Artículo 45 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, el cual indica lo siguiente:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

GP-202-1 SC7341-1 CO-SC73-41-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017054064 DE 19 de Diciembre de 2017
Por la cual se corrige una Resolución

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

"En cualquier tiempo, de oficio o a petición de parte, se podrán corregir los errores simplemente formales contenidos en los actos administrativos, ya sean aritméticos, de digitación, de trascripción o de omisión de palabras. En ningún caso la corrección dará lugar a cambios en el sentido material de la decisión, ni revivirá los términos legales para demandar el acto..."

En consecuencia, la Dirección General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: CORREGIR la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo, los cuales quedan de la siguiente manera:

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	*HIPERSENSIBILIDAD. BLINCYTO ESTÁ CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD CONOCIDA A BLINATUMOMAB U OTRO COMPONENTE DE LA FORMULACIÓN DEL PRODUCTO.PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: EVENTOS NEUROLÓGICOS: SE HAN OBSERVADO EVENTOS NEUROLÓGICOS EN PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO. LOS EVENTOS NEUROLÓGICOS DE GRADO 3 O SUPERIOR (SEVEROS O QUE AMENAZAN LA VIDA) DESPUÉS DEL INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DE BLINCYTO INCLUYERON ENCEFALOPATÍA, CONVULSIONES, TRASTORNOS DEL HABLA, ALTERACIONES DE LA CONCIENCIA, CONFUSIÓN Y DESORIENTACIÓN, Y ALTERACIONES DE LA COORDINACIÓN Y EL EQUILIBRIO. LA MEDIANA DE TIEMPO HASTA EL INICIO DE UN EVENTO NEUROLÓGICO FUE 9 DÍAS Y LA MAYORÍA DE LOS EVENTOS SE RESOLVIERON Y CON POCA FRECUENCIA CONLLEVARON A LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON BLINCYTO. SE REPORTARON ALGUNOS EVENTOS CON UN DESENLACE FATAL.EXISTE EXPERIENCIA LIMITADA CON BLINCYTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) ACTIVA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) O ANTECEDENTES DE EVENTOS NEUROLÓGICOS. PACIENTES CON ANTECEDENTES O PRESENCIA DE PATOLOGÍAS DEL SNC CLÍNICAMENTE RELEVANTES FUERON EXCLUÍDOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS. LOS PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO DEBEN SER EVALUADOS CLÍNICAMENTE PARA IDENTIFICAR SIGNOS Y SÍNTOMAS DE EVENTOS NEUROLÓGICOS. EL MANEJO DE ESTOS SIGNOS Y SÍNTOMAS PUEDE REQUERIR INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYT. INFECCIONES: LOS PACIENTES CON LLA ESTÁN INMUNOCOMPROMETIDOS Y POR ENDE EN UN MAYOR RIESGO DE INFECCIONES SERIAS. EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN BLINCYTO SE HAN OBSERVADO INFECCIONES SERIAS, QUE INCLUYEN SEPSIS, NEUMONÍA, BACTERIEMIA, INFECCIONES OPORTUNISTAS, E INFECCIONES DEL SITIO DEL*

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

NTCGP 1000 GP-202-1 ISO 9001 SC7341-1 IQNet CO-SC73-41-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017054064 DE 19 de Diciembre de 2017
Por la cual se corrige una Resolución

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

CATÉTER, ALGUNAS DE ÉSTAS FUERON DE AMENAZA PARA LA VIDA O FATALES. LOS PACIENTES CON ESTADO FUNCIONAL SEGÚN LA ESCALA DEL EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG) MAYOR O IGUAL A 2, EXPERIMENTARON UNA MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIONES SERIAS COMPARADO CON LOS PACIENTES CON ESTADO FUNCIONAL ECOG< 2. EXISTE EXPERIENCIA LIMITADA CON BLINCYTO EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA NO CONTROLADA.EVALUAR A LOS PACIENTES CON RELACIÓN A SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INFECCIÓN Y TRATARLOS APROPIADAMENTE. EL MANEJO DE INFECCIONES PUEDE REQUERIR INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.BLINCYTO DEBE PREPARARSE POR PERSONAL CAPACITADO DE MANERA APROPIADA EN MANIPULACIONES ASÉPTICAS Y MEZCLA DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS. LA TÉCNICA ASÉPTICA DEBE SER ESTRICTAMENTE OBSERVADA EN EL MOMENTO DE PREPARAR LA SOLUCIÓN PARA LA INFUSIÓN Y AL REALIZAR EL CUIDADO RUTINARIO DEL CATÉTER.SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS: EL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC), QUE PODRÍA AMENAZAR LA VIDA O SER FATAL, FUE REPORTADO EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO.LOS EVENTOS ADVERSOS SERIOS QUE PODRÍAN ESTAR ASOCIADOS CON SLC INCLUYEN PIREXIA, ASTENIA, CEFALEA, HIPOTENSIÓN, INCREMENTO DE LA BILIRRUBINA TOTAL Y NAÚSEAS; ESTOS EVENTOS CONLLEVARON A LA INTERRUPCIÓN DE BLINCYTO CON POCA FRECUENCIA. EN ALGUNOS CASOS, LA COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID), EL SÍNDROME DE FUGA CAPILAR (SFC) Y LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA/SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA (LH/SAM) SE HAN REPORTADO EN EL CONTEXTO DE SLC. LOS PACIENTES DEBEN SER EVALUADOS CUIDADOSAMENTE EN BUSCA DE SIGNOS O SÍNTOMAS DE ESTOS EVENTOS.PARA MITIGAR EL RIESGO DE SLC ES IMPORTANTE INICIAR LA ADMINISTRACIÓN DE BLINCYTO (CICLO 1, DÍAS 1 A 7) A LA DOSIS DE INICIO RECOMENDADA.EL MANEJO DE EVENTOS DE SLC PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O PERMANENTE DE BLINCYTO.REACCIONES A LA INFUSIÓN:LAS REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN PUEDEN SER CLÍNICAMENTE INDISTINGUIBLES DE LAS MANIFESTACIONES DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC).LOS PACIENTES DEBEN SER OBSERVADOS CUIDADOSAMENTE EN BUSCA DE REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN, ESPECIALMENTE DURANTE LA PRIMERA INFUSIÓN DEL PRIMER CICLO, Y TRATADOS APROPIADAMENTE. EL MANEJO DE LAS REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.SÍNDROME DE LISIS TUMORAL: EL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

NTCGP 1000 GP-202-1 ISO 9001 SC7341-1 IQNet CO-SC73-41-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017054064 DE 19 de Diciembre de 2017
Por la cual se corrige una Resolución

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

(SLT), QUE PODRÍA AMENAZAR LA VIDA O SER FATAL, SE HA OBSERVADO EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO.LAS MEDIDAS PROFILÁCTICAS ADECUADAS INCLUYENDO HIDRATACIÓN DEBEN UTILIZARSE PARA LA PREVENCIÓN DEL SLT DURANTE EL TRATAMIENTO CON BLINCYTO. LOS PACIENTES DEBEN SER EVALUADOS CUIDADOSAMENTE EN BUSCA DE SIGNOS O SÍNTOMAS DEL SLT. EL MANEJO DE ESTOS EVENTOS PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.NEUTROPENIA Y NEUTROPENIA FEBRIL: LA NEUTROPENIA Y LA NEUTROPENIA FEBRIL, INCLUYENDO LOS CASOS QUE AMENAZAN LA VIDA, SE HAN OBSERVADO EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO. SE DEBEN MONITORIZAR LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO (INCLUYENDO, PERO NO LIMITADO A, EL RECUENTO DE GLÓBULOS BLANCOS Y EL RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS) DURANTE LA INFUSIÓN CON BLINCYTO Y TRATARSE APROPIADAMENTE.ERRORES DE MEDICACIÓN: SE HAN OBSERVADO ERRORES DE MEDICACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE BLINCYTO. ES MUY IMPORTANTE QUE LAS INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN (INCLUIDA LA MEZCLA) Y ADMINISTRACIÓN SEAN SEGUIDAS ESTRICTAMENTE PARA MINIMIZAR LOS ERRORES DE MEDICACIÓN (INCLUYENDO DOSIS INSUFICIENTES Y EXCESIVAS).ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS: EL TRATAMIENTO CON BLINCYTO SE HA ASOCIADO CON LAS ELEVACIONES TRANSITORIAS DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS. LA MAYORÍA DE ESTOS EVENTOS SE OBSERVARON EN LA PRIMERA SEMANA DE INICIO CON BLINCYTO Y NO REQUIRIERON INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.SE DEBE MONITORIZAR LA ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT), ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST), LA GAMMA GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT), Y LA BILIRRUBINA TOTAL EN SANGRE ANTES DE INICIAR Y DURANTE EL TRATAMIENTO CON BLINCYTO.PANCREATITIS:SE HA REPORTADO PANCREATITIS, QUE AMENAZA LA VIDA O FATAL, EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y EN EL MARCO POSTCOMERCIALIZACIÓN. LA TERAPIA CON DOSIS ALTAS DE ESTEROIDES PUDO HABER CONTRIBUIDO EN ALGUNOS CASOS A LA PANCREATITIS.SE DEBE EVALUAR AQUELLOS PACIENTES QUE DESARROLLEN SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PANCREATITIS. EL MANEJO DE PANCREATITIS PUEDE REQUERIR LA INTERRUPCIÓN TEMPORAL O DEFINITIVA DE BLINCYTO.LEUCOENCEFALOPATÍA: SE HAN OBSERVADO CAMBIOS EN LAS IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM) CRANEALES QUE PRESENTAN LEUCOENCEFALOPATÍA EN PACIENTES RECIBIENDO BLINCYTO, ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO CON IRRADIACIÓN CRANEAL Y QUIMIOTERAPIA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

NTCGP 1000 GP-202-1 ISO 9001 SC7341-1 IQNet CO-SC73-41-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017054064 DE 19 de Diciembre de 2017
Por la cual se corrige una Resolución

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTILEUCÉMICA (INCLUYENDO METOTREXATO SISTÉMICO A ALTAS DOSIS O CITARABINA INTRATECAL). SE DESCONOCE LA RELEVANCIA CLÍNICA DE ESTOS CAMBIOS EN LAS IMÁGENES.

***ARTÍCULO SEGUNDO**: **APROBAR** como único diseño los bocetos de envase y/o empaque allegados mediante el radicado No. 2016185573 del 22/12/2016 y el inserto versión 1 de Junio de 2016, así como la información para prescribir versión 1 de junio de 2016, allegado mediante el alcance al expediente No. 2017107301 del 28/07/02017.*

ARTÍCULO SEGUNDO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

ARTÍCULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 19 de Diciembre de 2017
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



JAVIER HUMBERTO GUZMAN CRUZ
DIRECTOR GENERAL
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA
Proyectó: Legal: lleont, Técnico: avillegasb Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Firmado digitalmente por JAVIER HUMBERTO GUZMAN CRUZ
Fecha: 2017.12.19 10:11:14 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

GP-202-1 SC7341-1 CO-SC73-41-1

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

RESOLUCIÓN No. 2018029870 DE 17 de Julio de 2018
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN:** 2017175452 **FECHA:** 30/11/2017
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819 **VIGENCIA:** 19/09/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de Agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante radicado 2017175452 del 30/11/2017, la señora Ángela Cruz, actuando en calidad de representante legal de Amgen Biotecnológica S.A.S, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario No. 2017M-0017819, en el sentido de incluir una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que se verificó que el método alternativo utilizando la técnica ELISA Cell free para la identificación del principio activo Blinatumomab estuviese adecuadamente descrito y validado. El método es aplicable al principio activo y producto terminado, dado que revisado el escrito 2016185573 radicado el 22/12/2016 se verificó que ambos comparten la misma matriz.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales allegados en el radicado de la referencia, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995; En consecuencia, la Dirección General,

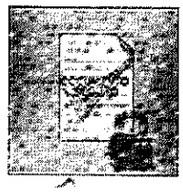
RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución 2017035707 del 29/08/2017 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2017M-0017819 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, para el producto BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL en la modalidad IMPORTAR Y VENDER , en el sentido de **APROBAR** la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

ARTÍCULO SEGUNDO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

ARTÍCULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Se expide en Bogotá D.C., el 17 de Julio de 2018
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

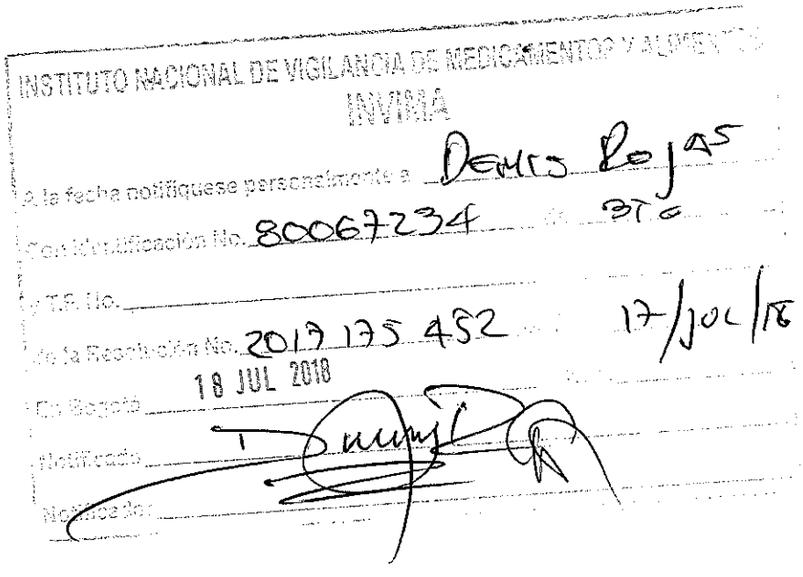


Firma válida

Firmado digitalmente por JAVIER HUMBERTO GUZMAN CRUZ
Fecha: 2018.07.17 11:33:10 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

JAVIER HUMBERTO GUZMAN CRUZ
Director General
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA
Proyectó: Legal: ocruzc, Técnico: jguarnizom Revisó: cordina_medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
Principal: Cra 10 N° 64 - 28
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co


INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA
En la fecha notifíquese personalmente a Denis Rojas
Con Identificación No. 80067234 de Bta
y T.P. No.
De la Resolución No. 2017 175 452 17/JUL/18
En Bogotá 18 JUL 2018
Notificado
Notificado por:

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

RESOLUCIÓN No. 2020012406 DE 30 de Marzo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN:** 20191170261 **FECHA:** 02/09/2019
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819 **VIGENCIA:** 19/09/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de Agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante Resolución No. 2017054064 de 19 de Diciembre de 2017, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo.

Que mediante Resolución No. 2018029870 de 17 de Julio de 2018, el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante escrito No. 20191170261 del 02/09/2019, la señora Ángela María Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante legal de Amgen Manufacturing Limited ubicado en Puerto Rico, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario número INVIMA 2017M-0017819, en el sentido de sea aprobado: el cambio en la dirección del importador Amgen Biotecnológica S.A.S.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20191170261 del 02/09/2019, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez verificado el certificado de existencia y representación legal de Cámara de Comercio, se evidenció el cambio de dirección del importador de: Calle 100 7A - 81, Piso 6 en Bogotá D.C., a: Carrera 7 No. 123 - 35, Piso 6, en Bogotá D.C.; Cabe aclarar que, este cambio se verá reflejado en la sección “roles del producto” de la página web del INVIMA (http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 del Decreto 677 de 1995 y el artículo 18 del Decreto 1782 de 2014; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017035707 del 29/08/2017 que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 a favor de Amgen Manufacturing Limited con domicilio en Puerto Rico, para el producto BLINCYTO ® 38,5 mcg/vial , en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR**:

1. El cambio de la dirección del importador de: Calle 100 7A - 81, Piso 6 en Bogotá D.C., a: Carrera 7 No. 123 - 35, Piso 6, en Bogotá D.C.

ARTÍCULO SEGUNDO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición,

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCIÓN No. 2020012406 DE 30 de Marzo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

ARTÍCULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 30 de Marzo de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR(A) TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: njaimer, Técnico: jmartinezma Revisó: cordina_medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN: 20181265061** **FECHA: 21/12/2018**
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819 **VIGENCIA: 19/09/2022**

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de Agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante Resolución No. 2017054064 del 19 de Diciembre de 2017, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo

Que mediante Resolución No. 2018029870 del 17 de Julio de 2018 el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante escrito No. 20181265061 del 21 de Diciembre de 2018, la señor Ángela Maria Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario en mención, respecto a:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2 de diciembre 2018
- Información para prescribir versión 2 de diciembre 2018

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada con radicado inicial No. 20181265061 del 21/12/2018, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 03 de 2019 numeral 3.4.2.1, recomendó allegar información clínica adicional, con mayor tamaño de muestra en pacientes pediátricos y adultos con expresión del cromosoma Phy+, dado que lo allegado corresponde a estudios sin comparador con escaso número de pacientes

Que mediante Auto No. 2019004423 del 26 de Abril de 2019, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió: Dar cumplimiento al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2019 numeral 3.4.2.1,

Que mediante escrito No. 20191131827 del 11/07/2019, el interesado allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

Que una vez revisada la documentación allegada como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta 14 de 2019, numeral 3.4.2.7 , emitió el siguiente concepto:

"Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 numeral 3.4.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

…Nueva dosificación / grupo etario…
…Nuevas indicaciones…
…Nuevas contraindicaciones…
…Nuevas reacciones adversas…
…Nuevas interacciones…

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la IPP por cuanto no se ajustan a las indicaciones aprobadas en el presente concepto."

Que una vez revisados los documentos Técnico/ Legales allegados en el radicado de la referencia, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017035707 del 29/08/2017 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2017M-0017819 a favor AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, para el producto BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR:**

1. Modificación de dosificación
2. Modificación de grupo etario
3. Modificación de indicaciones
4. Modificación de contraindicaciones
5. Modificación de reacciones adversas
6. Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos y pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Nueva dosificación/ grupo etario:

Dosis y administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p.ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continúa administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continúa seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes

pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El peso del paciente es mayor o igual a 45 kg (Dosis fija)	El peso del paciente es menor a 45 kg (Dosis con base en la ASC)
Ciclo 1 de inducción		
Días 1-7	9 mcg/día	5 mcg/m2/día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8-28	28 mcg/día	15 mcg/m2/día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclo 2 de inducción		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m2/día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 3-5 de consolidación		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m2/día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 6-9 de terapia de mantenimiento		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m2/día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedi3car con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m2 (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m2 oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral
Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m2/día. Escale a 15 mcg/m2/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m2/día. Escalar a 15 mcg/m2/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m2/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (excluyendo infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m2/día. Escale a 15 mcg/m2/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo infradosis y sobredosis).

Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.
Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

Ver la sección infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.

Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).

Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

Administración

Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.

Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.

Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó

Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas

Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas

Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas

La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.

Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.

Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto

Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).

No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.

Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas.

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

Tabla 2 para pacientes que pesan 45 kg o más.

Tablas 3 y 4 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.

Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.

Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.

Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.

Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Almacene entre 2°C a 8ºC si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 2. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL
Solución Estabilizante IV			5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mLa
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mLa
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mLb
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mLc

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.

Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.

Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.

Tabla 3. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m2/día

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m2)	Blincyto Reconstituido
5 mcg/m2/día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL
			0,60 a 0,69	0,29 mL
			0,50 a 0,59	0,24 mL
			0,40 a 0,49	0,20 mL
5 mcg/m2/día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	1,4 mL
			1,40 a 1,49	1,3 mL
			1,30 a 1,39	1,2 mL
			1,20 a 1,29	1,1 mL
			1,10 a 1,19	1,0 mL
			1,00 a 1,09	0,94 mL
			0,90 a 0,99	0,85 mL
			0,80 a 0,89	0,76 mL
			0,70 a 0,79	0,67 mL
			0,60 a 0,69	0,57 mL
			0,50 a 0,59	0,48 mL
			0,40 a 0,49	0,39 mL
5 mcg/m2/día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
5 mcg/m2/día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	2,8 mL
			1,40 a 1,49	2,6 mL
			1,30 a 1,39	2,4 mL
			1,20 a 1,29	2,3 mL
			1,10 a 1,19	2,1 mL
			1,00 a 1,09	1,9 mL
			0,90 a 0,99	1,7 mL
			0,80 a 0,89	1,5 mL
			0,70 a 0,79	1,3 mL
			0,60 a 0,69	1,2 mL
			0,50 a 0,59	0,97 mL
			0,40 a 0,49	0,78 mL

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m2/día

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m2)	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m2/día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,00 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
15 mcg/m2/día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mLa
			1,40 a 1,49	3,9 mLa
			1,30 a 1,39	3,7 mLa
			1,20 a 1,29	3,4 mLa
			1,10 a 1,19	3,1 mLa
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
			0,70 a 0,79	2,0 mL
			0,60 a 0,69	1,7 mL
			0,50 a 0,59	1,4 mL
			0,40 a 0,49	1,2 mL
15 mcg/m2/día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mLb
			1,40 a 1,49	5,9 mLb
			1,30 a 1,39	5,5 mLc
			1,20 a 1,29	5,1 mLc
			1,10 a 1,19	4,7 mLc
			1,00 a 1,09	4,2 mLc
			0,90 a 0,99	3,8 mLc
			0,80 a 0,89	3,4 mLc
			0,70 a 0,79	3,0 mLc
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL
			0,40 a 0,49	1,8 mL
15 mcg/m2/día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	8,4 mLd
			1,40 a 1,49	7,9 mLd
			1,30 a 1,39	7,3 mLd
			1,20 a 1,29	6,8 mLd
			1,10 a 1,19	6,2 mLd
			1,00 a 1,09	5,7 mLd
			0,90 a 0,99	5,1 mLe
			0,80 a 0,89	4,6 mLe
			0,70 a 0,79	4,0 mLe
			0,60 a 0,69	3,4 mLe
			0,50 a 0,59	2,9 mLe
			0,40 a 0,49	2,3 mL

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m2/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m2.

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m2/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m2.

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m2/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m2 a 1,39 m2.

Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m2/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m2.

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m2/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m2 a 0,99 m2.

Nuevas precauciones y advertencias:

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Infrecuentemente, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el

síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Nuevas reacciones adversas:

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).
La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente (≥ 10%), frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0.1% y < 1%), raro (≥ 0.01% y < 0.1%), muy raro (< 0.01%)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia1	Muy frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia2	Muy frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia3	Muy frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia4	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis5	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia6	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia7	Muy frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Pirexia8	Muy frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema9	Muy frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico10	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia11	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión12	Muy frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas13	Muy frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas14	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
fosfatasa alcalina en sangre									
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea15	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción16	Muy frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión17	Muy frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión18	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.
Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.

Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.

Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.

El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamil-transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.

La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.

Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.

La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.

La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.

La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta (≥ 10% de diferencia) (Estudio 1) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático		
Anemia1	Muy frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia2	Muy frecuente	24 (34,3)
Leucopenia3	Muy frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia4	Muy frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión5	Muy frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión6	Muy frecuente	18 (25,7)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.
1 Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina
2 Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia
3 Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos
4 Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia
5 Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.
6 Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.
Experiencia Posterior a la Comercialización
La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente (≥ 10%), frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0.1% y < 1%), raro (≥ 0.01% y < 0.1%), muy raro (< 0.01%)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Nuevas interacciones:
No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450.

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

RESOLUCION No. 2020017228 DE 28 de Mayo de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

ARTÍCULO SEGUNDO: NEGAR el Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión:2 de diciembre de 2018, allegada bajo radicado No. 20191131827 del 11/07/2019, por las razones expuestas en la parte motiva del presente proveído

ARTICULO TERCERO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020, y en concordancia con lo establecido en el parágrafo tercero del Artículo primero de la Resolución No. 2020012926 del 3 de Abril de 2020, la notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo, y tendrá efectos a partir del día hábil siguiente en que se levante la medida de suspensión.

ARTICULO CUARTO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

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

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 28 de Mayo de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR(A) TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scharrism, Técnico: lsanabriab Revisó: glopezgo

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

RESOLUCION No. 2020027746 DE 24 de Agosto de 2020
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN: 20181265061**
PRODUCTO: **BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL**
TITULAR(ES): **AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO**

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de Agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante Resolución No. 2017054064 de 19 de Diciembre de 2017, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo.

Que mediante Resolución No. 2018029870 del 17 de Julio de 2018 el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante escrito No. 20181265061 del 21 de Diciembre de 2018, la señora Ángela Maria Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario en mención, respecto a:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2 de diciembre 2018
- Información para prescribir versión 2 de diciembre 2018

Que mediante Resolución No. 2020017228 del 28 de Mayo de 2020, el INVIMA aprobó la modificación al Registro Sanitario en mención, respecto la modificación de dosificación, grupo etario, indicaciones, contraindicaciones, reacciones adversas e interacciones y negó la modificación al Registro Sanitario en mención, respecto al Inserto para el usuario e Información para el prescriptor, Versión:2 de diciembre de 2018, allegados con radicado No. 20191131827 del 11/07/2019, a favor de la AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, para el producto BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL.

Que mediante escrito No. 20201102605 del 12/06/2020, la señora Ángela Maria Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S, interpuso recurso de reposición contra la resolución. No. 2020017228 del 28 de Mayo de 2020, solicitando que se revoque parcialmente el Artículo Primero, en el sentido de modificar el ítem de indicaciones para el producto de referencia, conforme con el concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora mediante el Acta No. 01 de 2020 Numeral 3.8.6, de la siguiente manera:

“Nuevas indicaciones:
Adultos: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.
Pediatría: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.”

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

RESOLUCION No. 2020027746 DE 24 de Agosto de 2020
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARGUMENTOS DEL RECURRENTE

Que en radicado No. 20201102605 del 12/06/2020, el interesado presenta los siguientes argumentos:
3.1. Invima no valoró el concepto de la SEMMNIMB emitido a través del Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020, por medio del cual se aclaraba el concepto del Numeral 3.4.27 del Acta No. 14 de 2019-

3.1.1. Respecto al argumento esgrimido por su Despacho, en el cual manifiestan que "una vez revisada la documentación allegada como respuesta de Auto la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos de la Comisión Revisora en el Acta 14 de 2019, numeral 3.4.2.7.", es necesario resaltar que la SEMNNIMB aclaró dicho concepto mediante el Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020 publicada el 17 de marzo de 2020, manifestando lo siguiente:

"Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la Sala aclara el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, en cuanto a la indicación, así:

Nuevas indicaciones:
Adultos: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.
Pediatría: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional."

3.1.2. Por consiguiente, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos debió pronunciarse con respecto del concepto de la SEMNNIMB emitido bajo el Numeral 3.8.6 del Ata No. 1 de 2020, toda vez que dicho concepto está relacionado con el trámite objeto de estudio, y determinaba que las indicaciones Debian aprobarse teniendo en cuenta la separación del grupo etario del medicamento de referencia. Dicho concepto, fue emitido por la SEMNNIMB debido a que oportunamente AMGEN solicitó la aclaración del concepto, hacienda uso de su derecho a formular alegaciones y aportar documentos, sin embargo, la autoridad sanitaria no lo valoró la aclaración, incumpliendo las normas administrativas.

3.1.3. Frente a este punto, es indispensable que su Despacho tenga en cuenta la Ley 1437 de 2011, que en su Artículo 5° reza:
(…)
ARTÍCULO 5. DERECHOS DE LAS PERSONAS ANTE LAS AUTORIDADES. En sus relaciones con las autoridades toda persona tiene derecho a:
(…)

8. A formulas alegaciones y aportar documentos u otros elementos de prueba en cualquier actuación administrativa en la cual tenga interés, a que dichos documentos sean valorados y tenidos en cuenta por las autoridades al momento de decidir y a que estas le informen al interviniente cuál ha sido el resultado de su participación en el procedimiento correspondiente.

(…)

3.1.4. Así las cosas, es menester que su Despacho tenga en cuenta lo transcrito anteriormente del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, toda vez que durante el trámite de modificación del Registro Sanitario, la SEMNNIMB publicó dos conceptos con respecto a los cambios solicitados, por ende, su Despacho debía concluir que las indicaciones del medicamento son las aceptadas en el Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020 de la SEMNNIMB, y aprobar la modificación con fundamento en toda

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

la información que reposa en el expediente. No obstante, al no existir valoración acerca de la aclaración del concepto de la SEMNNIMB con respecto a las indicaciones del producto, se incumplió con lo consignado dentro del numeral 8 del Artículo 5 de la Ley 1437 de 2011.

3.2. Sobre la falsa motivación de la Resolución No. 2020017228 del 28 de mayo de 2020

3.2.1. No tener en cuenta la documentación que reposa en el Expediente No. 20112074, ni el concepto emitido por la SEMNNIMB mediante el Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020 aclarando el concepto emitido bajo el Numeral 3.4.2.7 del Acta No. 14 de 2019, podría configurar entonces una falsa motivación del Acto Administrativo.

3.2.2. Al respecto, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, C.P. Milton Chaves García, en sentencia del 26 de julio de 2017 Radicación número: 11001-03-27-000-201800006-00 (22326) señaló lo siguiente:
“Sobre la falsa motivación, la Sección Cuarta ha precisado que esta “causal autónoma e independiente se relaciona directamente con el principio de legalidad de los actos y con el control de los hechos determinantes de la decisión administrativa. Para que prospere la pretensión de nulidad de un acto administrativo con fundamento en la causal denominada falsa motivación, la Sala ha señalado que “es necesario que se demuestre una de dos circunstancias: a) O bien que los hechos que la Administración tuvo en cuenta como motivos
Determinantes de la decisión no estuvieron debidamente probados dentro de la actuación administrativa; o b) Que a Administración omitió tener en cuenta hechos que si estaban demostrados y que si hubiesen sido considerados habrían conducido a una decisión sustancialmente diferente”. Por su parte, en cuanto a la falta o ausencia de motivación, la Sección Cuarta ha señalado lo siguiente: “La motivación de un acto implica que la manifestación de la administración tiene una causa que la justiciar y debe obedecer a criterios de legalidad, Certeza de los hechos, debida calificación jurídica y apreciación razonable; los motivos en que se instituye el acto deben ser ciertos, claros y objetivos. Los motivos del acto administrativo den ser de tal índole, que determinen no sólo la expedición de un acto administrativo sino su contenido y alcance; la motivación debe ser clara, puntual y suficiente, hasta tal punto que justifique la expedición de los actos y que suministre al destinatario las razones de hecho y de derecho que: inspiraron la producción de los mismos”.

3.2.3. En el caso concreto, es claro que, si el Invima hubiese tenido en cuenta el concepto emitido por la SEMNNIMB mediante el Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020 aclarando el concepto emitido bajo el Numeral 3.4.2.7 del Acta No. 14 de 2019, la decisión hubiera sido diferente, por lo que se configura la causa de falsa motivación, que puede dar lugar a la nulidad de los Actos Administrativos. Pues como lo señala el Consejo de Estado. Sala de lo Contencioso Administrativo. Sección Cuarta. Sentencia del 16 de septiembre de 2010. C.P. Hugo Bastidas Radicación número: 25000-23-27-000-2005-00279-01 (16772):
“Sobre esta causal de anulación la Sala ha precisado que “(…) es el vicio que afecta el elemento causal del acto administrativo, referente a los antecedentes legales y de hecho previstos en el ordenamiento jurídico para provocarlo, es decir, que las razones expuestas por la Administración al tomar la decisión, sean contrarias a la realidad. La causa o motivo de los actos administrativos (elemento causal) se conforma de los fundamentos de hecho y de derecho que son los que determinan la decisión que la Administración adopta, así cuando existe falsa motivación, se entiende que la sustentación fáctica en que se apoya no corresponde a la realidad.”

3.2.4. De igual forma, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Segunda-Subsección B, siendo Magistrado Ponente en Doctor Victor Hernando Alvarado Ardila, en Sentencia del 23 de Febrero de 2011, Radicación número:17001233100020030141202 (0734-10), expresó lo siguiente:
“(…) la Sala se permite citar las siguientes referencias doctrinales, de acuerdo con las cuales el examen judicial de las facultades discrecionales reclama, entre otros aspectos, la congruencia y coherencia de la Administración al momento de tomar la decisión, de manera que, si la misma haya hecho respecto de dicha

situación en otros momentos, se rompe la razonabilidad que debe acompañar el ejercicio de las mentadas facultades de discrecionalidad:

"(…) arbitrario, y por tanto constitucionalmente prohibido es todo aquello que es o se presenta como carente de fundamentación objetiva, como incongruente o contradictorio con la realidad que ha de servir de base a toda decisión (…) - Fernández, Ramón Tomás, Discrecionalidad Administrativa y Constitución cit., Tecnos, Madrid, página 84. (…)" Negrilla y subrayado fuera del texto original.

3.2.5. Debe tener en cuenta su Despacho que la motivación de los Actos Administrativos es pilar fundamental para poder negar o concede un derecho al administrado y para resolver peticiones sin que se afecten las garantías y derechos de los administrados. Al respecto, la jurisprudencia colombiana ha entendido el acto administrativa, como "(…) la manifestación de la voluntad de la administración, tendiente a producir efectos jurídicos ya sea creando, modificando o extinguiendo derechos para los administrados o en contra de éstos, tiene como presupuestos esenciales su sujeción al orden jurídico y el respecto por las garantías y derechos de los administrados. (…)". Este requisito mencionado es necesario para que el acto administrativo tenga legitimidad y validez, por lo tanto, si no se contempla una motivación congruente con la realidad, se entendería como nulo, ya que no permitiría ejercer una correcta defense por parte de los administrados.

3.2.6. De lo anterior se concluye, tal y como se menciona en los pronunciamientos descritos de la jurisprudencia colombiana señalada, que al no poder contradecir el argumento de su Despecho, según el cual se considera que las indicaciones deben ser aprobadas de acuerdo con el concepto emitido bajo el Acta No. 14 de 2019, sin tener en cuenta la aclaración de dicho concepto mediante el Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020, se entiende que la motivación de la Resolución No. 2020017228 del 28 de mayo de 2020, es incongruente con la información que obra dentro del expediente del producto de la referencia, generando así una afectación al derecho a la defensa con el que cuenta mi representada.

3.2.7. Conforme a lo descrito precedentemente debe su Despacho tener en cuenta todos los documentos que fueron allegados y todos los conceptos emitidos por la SEMNNIMB durante el término de estudio de trámite, y en consecuencia concluir que las indicaciones modificadas deberán ser separadas por el grupo etario de la siguiente manera:
"Adultos: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria. Pediatría: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional."

3.3. La violación del principio de coordinación por haber emitido la Resolución No. 2020017228, sin tener en cuenta el concepto emitido bajo el Numera 3.8.6 del Acta No.1 de 2020 de la SEMNNIMB.

3.3.1. Por último, debido a que su Despacho no tuvo en cuenta el concepto emitido por el Numeral 3.8.6 del Acta No. 1 de 2020 por la SEMNNIMB mediante el cual se aclaraba el concepto expedido por el Numeral 10 del Artículo 3° del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, por medio del cual se consagra la siguiente disposición:
"Todas las autoridades deberán interpretar y aplicar las disposiciones que regulan las actuaciones y procedimientos administrativos a la luz de los principios consagrados en la Constitución Política en la Parte Primera de este Código y en las leyes especiales.
Las actuaciones administrativas se desarrollarán, especialmente, con arreglo a los principios del debido proceso, igualdad, imparcialidad, Buena fe, moralidad, participación, responsabilidad, transparencia, publicidad, coordinación, eficacia, economía y celeridad.
(…)

RESOLUCION No. 2020027746 DE 24 de Agosto de 2020
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

10. En virtud del principio de coordinación, las autoridades concertarán sus actividades con las de otras instancias estatales en el cumplimiento de sus cometidos y en el reconocimiento de sus derechos a los particulares."

3.3.2. De acuerdo con la norma transcrita, su Despacho en cumplimiento del principio de coordinación, y en aras del reconocimiento de los derechos de los particulares, debió concertarlas con la SEMNNIMB, antes de emitir una decisión de fondo con respecto a la modificación del Registro Sanitario del medicamento de referencia. Lo anterior, con el objetivo de que la Resolución que decida el trámite en cuestión, este acorde con el concepto más actualizado de esta Sala.

3.3.3. Por consiguiente, al no existir un cumplimiento del principio de coordinación entre la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos con la SEMNNIMB, se genera afectaciones al administrado debido a que, tal como ocurre en el caso objeto de estudio, se motivó un acto administrativo con fundamentos que no corresponden a la realidad, pues no está acorde con el ultimo concepto emitido por la SEMNIMB acerca de la modificación de Registro Sanitario objeto de estudio.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Una vez revisados los requisitos y formalidades que deben presentar los recursos de reposición, conforme lo ordenan los Artículos 74 y ss del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, el recurso interpuesto por el(la) interesado(a), cumple con los requisitos de oportunidad y con los señalados en el artículo 77 ibídem, por tal razón este Despacho considera:

Que al momento de la evaluación no se tuvo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2020, numeral 3.8.6, en el cual se aclara el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, de la siguiente manera:

"Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la Sala aclara el concepto del Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, en cuanto a la indicación, así:

Nuevas indicaciones:
Adultos:
Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.
Pediatría:
Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional."

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: REVOCAR PARCIALMENTE la Resolución No 2020017228 del 28 de Mayo de 2020, en el ítem de indicaciones por las razones expuestas en la parte considerativa de este proveído, quedando su ARTÍCULO PRIMERO, como sigue:

> **ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR** la Resolución No. 2017035707 del 29/08/2017 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2017M-0017819 a favor AMGEN MANUFACTURING LIMITED con

RESOLUCION No. 2020027746 DE 24 de Agosto de 2020
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

El Director(a) Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

domicilio en PUERTO RICO, para el producto BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR:**

1. Modificación de dosificación
2. Modificación de grupo etario
3. Modificación de indicaciones
4. Modificación de contraindicaciones
5. Modificación de reacciones adversas
6. Modificación de interacciones

NUEVAS INDICACIONES:

Adultos:
Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.
Pediatría:
Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

ARTICULO SEGUNDO: NOTIFICAR la presente providencia al interesado, advirtiéndole que contra el presente acto administrativo no procede recurso alguno conforme a lo dispuesto por el Numeral 1 del Artículo 87 del Código Contencioso administrativo, quedando agotada la vía gubernativa.

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 24 de Agosto de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO

DIRECTOR(A) TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scharrism, Técnico: lsanabriab Revisó: plealr

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

RESOLUCIÓN No. 2020033564 DE 6 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Decreto 1782 de 2014, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN: 20181226729** **FECHA:** 02/11/2018
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819 **VIGENCIA:** 19/09/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de Agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante Resolución No. 2017054064 de 19 de Diciembre de 2017, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo

Que mediante Resolución No. 2018029870 de 17 de Julio de 2018 el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante Resolución No. 2020027746 del 24 de Agosto de 20202 el INVIMA revocó parcialmente la Resolución No. 2020017228 del 28 de Mayo de 2020, en el artículo primero.

Que mediante escrito No. 20181226729 del 02/11/2018, la Señora Angela Maria Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, presentó solicitud de modificación del producto BLINCYTO® 38,5 mcg/vial, en el sentido de sea aprobado: Ampliación del tiempo de vida útil del producto terminado y la solución estabilizante IV de 36 meses a 60 meses.

Que mediante el Auto No. 2019011325 del 13/09/19, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó información relacionada con: el proceso de fabricación, cromatogramas de WCX-HPLC, CEX-HPLC y SE-HPLC, identidad de bandas por SDS-PAGE, estudio de estabilidad en ciclos, del producto reconstituido al final de la vida útil propuesta y de la bolsa IV preparada.

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

RESOLUCIÓN No. 2020033564 DE 6 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Decreto 1782 de 2014, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

Que mediante radicado No. 20191233195 del 26/11/19, la señora Angela Maria Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante Legal de laboratorios AMGEN MANUFACTURING LIMITED, allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20181226729 del 02/11/2018, radicado de respuesta auto No. 20191233195 del 26/11/19, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones

Que presentaron los siguientes estudios de estabilidad; del producto terminado realizado en los lotes de validación 303344, 303714 y 303715, y de la solución estabilizante IV que acompaña al producto y que se utiliza para la administración del mismo, realizado en los lotes de validación 301937, 207492 y 207445, en ambos casos fabricados con el proceso comercial aprobado, con el fabricante y material de envase actualmente aprobados, que soportan un tiempo de vida útil de 60 meses a condiciones de 2-8ºC. Que además, para los lotes del producto terminado y la solución estabilizante indicados anteriormente, presentaron resultados del estudio de estabilidad acelerado por 6 meses a 25ºC.

Que los estudios de estabilidad que soportan la modificación propuesta fueron realizados según los lineamientos de la Guía ICH Q1A (R2) “Guideline on Stability Testing of New Drug Substances and Products” y la Guía ICH Q5C “Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products”.

Que mediante el Auto No. 2019011325 del 13/09/19 se solicitó información relacionada con: el proceso de fabricación, cromatogramas de WCX-HPLC, CEX-HPLC y SE-HPLC, identidad de bandas por SDS-PAGE, estudio de estabilidad en ciclos, del producto reconstituido al final de la vida útil propuesta y de la bolsa IV preparada. Que mediante Radicado No. 20191233195 del 26/11/19, se dio respuesta satisfactoria al auto.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995 y el artículo 18 del Decreto 1782 de 2014; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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

RESOLUCIÓN No. 2020033564 DE 6 de Octubre de 2020
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director(a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 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, Decreto 1782 de 2014, Ley 1437 de 2011 y Ley 1755 de 2015.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017035707 del 29/08/2017 que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/vial, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR**: La ampliación de la vida útil del producto terminado y la solución estabilizante IV que lo acompaña en su empaque a 60 meses a una temperatura de 2-8ºC.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 6 de Octubre de 2020

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
EL DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN:** 20191146653 **FECHA:** 31/07/2019
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819 **VIGENCIA**: 19/09/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante Resolución No. 2017054064 del 19 de diciembre de 2017, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo

Que mediante Resolución No. 2018029870 del 17 de julio de 2018, el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante Resolución No. 2020017228 del 28 de mayo de 2020, el INVIMA aprobó:
1. Nueva dosificación
2. Nuevo grupo etario
3. Nuevas indicaciones
4. Nuevas contraindicaciones
5. Nuevas reacciones adversas
6. Nuevas interacciones

Que mediante Resolución No. 2020027746 del 24 de Agosto de 20202 el INVIMA revocó parcialmente la Resolución No. 2020017228 del 28 de mayo de 2020, en el artículo primero y aprobó:
1. Modificación de dosificación
2. Modificación de grupo etario
3. Modificación de indicaciones
4. Modificación de contraindicaciones
5. Modificación de reacciones adversas
6. Modificación de interacciones

Que mediante escrito No. 20191146653 del 31 de julio de 2019, la señora Ángela María Cruz Pombo actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S., presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario en mención, respecto a la aprobación de:
- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y administración
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir e inserto versión 3 de Julio de 2019

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada con radicado inicial No. 20191146653 del 31 de julio de 2019, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.2.7, aprobó información para el producto de la referencia y requirió.

Que mediante Auto No. 2020006060 del 28 de mayo de 2019, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos requirió:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Ajustar la Información para Prescribir e Inserto versión 3 de julio de 2019 a la indicación conceptuada por la Sala Especializada de Medicamentos Nuevos, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.4.2.7.
Que mediante escrito No. 20201137397 del 10 de agosto de 2020, el interesado allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

Que una vez revisada la documentación allegada como respuesta de Auto, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 24 de 2020 numeral 3.4.2.4 emitió el siguiente concepto:

Revisada la documentación allegada en respuesta al Auto No. 2020006060 emitido con base en el concepto del Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acepta las aclaraciones del interesado y recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y administración
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 3 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397
- Inserto versión 3 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397 (…)

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales allegados en el radicado de la referencia, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2017M-0017819 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico, para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDERIMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR:**

1. Nuevas indicaciones
2. Nueva dosificación y administración
3. Nuevas reacciones adversas
4. Información para prescribir e Inserto versión 3 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20201137397 del 10 de agosto de 2020, del cual reposa fiel copia en el expediente (folio 88 al 125), en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos en el inserto y/o IPP siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Adultos:
Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:
Blinatumomab está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Blinatumomab está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración:

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria:
Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis:
Blincyto se administra como una infusión intravenosa continúa administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continúa seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (*Dosis Fija*)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (*dosis con base en la ASC*)
Ciclo 1 de Inducción		
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m²/día *(no exceder 9 mcg/día)*
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m²/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclo 2 de Inducción		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m²/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Ciclos 3 al 5 de Consolidación Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m²/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m²/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales:
Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral:
Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva:
Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis:
Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más *(dosis fija)*	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales:
Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Ajustes de Dosis:
Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escale a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escalar a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m²/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	

*Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis)

Cambio de la bolsa IV:
La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:
Ver la sección 4.2.7 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica:
Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque:
1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad:
Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto:

Administración:

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
  - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó
  - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
  - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas

- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto:
1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
   - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.
Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas:
Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
- Tablas 4 y 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
   - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
   - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Tabla 3. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL
Solución Estabilizante IV			5,5 mL
Dosis	**Duración de la Infusión**	**Tasa de Infusión**	**Blincyto Reconstituido**
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL[a]
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL[a]
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mL[b]
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL[c]

a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2.5 mL/hora.

Tabla 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizante IV	5,5 mL

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m^2)	Blincyto Reconstituido
5 mcg/m^2/día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL
			0,60 a 0,69	0,29 mL
			0,50 a 0,59	0,24 mL
			0,40 a 0,49	0,20 mL
5 mcg/m^2/día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	1,4 mL
			1,40 a 1,49	1,3 mL
			1,30 a 1,39	1,2 mL
			1,20 a 1,29	1,1 mL
			1,10 a 1,19	1,0 mL
			1,00 a 1,09	0,94 mL
			0,90 a 0,99	0,85 mL
			0,80 a 0,89	0,76 mL
			0,70 a 0,79	0,67 mL
			0,60 a 0,69	0,57 mL
			0,50 a 0,59	0,48 mL
			0,40 a 0,49	0,39 mL
5 mcg/m^2/día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
5 mcg/m^2/día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	2,8 mL
			1,40 a 1,49	2,6 mL
			1,30 a 1,39	2,4 mL
			1,20 a 1,29	2,3 mL
			1,10 a 1,19	2,1 mL
			1,00 a 1,09	1,9 mL
			0,90 a 0,99	1,7 mL
			0,80 a 0,89	1,5 mL
			0,70 a 0,79	1,3 mL
			0,60 a 0,69	1,2 mL
			0,50 a 0,59	0,97 mL
			0,40 a 0,49	0,78 mL

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizante IV	5,5 mL

Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m²)	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m²/día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
15 mcg/m²/día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mL[a]
			1,40 a 1,49	3,9 mL[a]
			1,30 a 1,39	3,7 mL[a]
			1,20 a 1,29	3,4 mL[a]
			1,10 a 1,19	3,1 mL[a]
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
			0,70 a 0,79	2,0 mL
			0,60 a 0,69	1,7 mL
			0,50 a 0,59	1,4 mL
			0,40 a 0,49	1,2 mL
15 mcg/m²/día				
	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mL[b]
			1,40 a 1,49	5,9 mL[b]
			1,30 a 1,39	5,5 mL[c]
			1,20 a 1,29	5,1 mL[c]
			1,10 a 1,19	4,7 mL[c]
			1,00 a 1,09	4,2 mL[c]
			0,90 a 0,99	3,8 mL[c]
			0,80 a 0,89	3,4 mL[c]
			0,70 a 0,79	3,0 mL[c]
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL
			0,40 a 0,49	1,8 mL
15 mcg/m²/día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	8,4 mL[d]
			1,40 a 1,49	7,9 mL[d]
			1,30 a 1,39	7,3 mL[d]
			1,20 a 1,29	6,8 mL[d]
			1,10 a 1,19	6,2 mL[d]
			1,00 a 1,09	5,7 mL[d]
			0,90 a 0,99	5,1 mL[e]
			0,80 a 0,89	4,6 mL[e]
			0,70 a 0,79	4,0 mL[e]
			0,60 a 0,69	3,4 mL[e]
			0,50 a 0,59	2,9 mL[e]
			0,40 a 0,49	2,3 mL

a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².
b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².
c. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².
e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos.

Pivotales:

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos:

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente (≥ 10%), Frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0,1% y < 1%), raro (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raro (< 0,01%)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (*SOC*, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia[1]	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia[2]	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia[3]	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia[4]	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis[5]	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia[6]	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia[7]	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia[8]	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema[9]	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico[10]	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia[11]	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa		Blincyto (N = 267)				Quimioterapia de Cuidado Estándar (*SOC*, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión[12]	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas[13]	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas[14]	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (*SOC*, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (*SOC*, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea[15]	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción[16]	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión[17]	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión[18]	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (*CTCAE*) del Instituto Nacional de Cáncer (*NCI*), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos:
El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos
Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta (≥ 10% de diferencia) (Estudio 1) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia[1]	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia[2]	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia[3]	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia[4]	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión[5]	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión[6]	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (*CTCAE*) del *NCI* versión 4.0.

[1] Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.
[2] Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.
[3] Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.
[4] Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.
[5] Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.
[6] Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización:
La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente (≥ 10%), Frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0,1% y < 1%), raro (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raro (< 0,01%)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* *Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).*
** Término del Grupo de Alto Nivel (*HLGT, por sus siglás en inglés*).

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

RESOLUCION No. 2021011624 DE 8 de Abril de 2021
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decretos 2266 y 3553 de 2004 y Ley 1437 de 2011.

Inmunogenicidad:
Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 4 del Decreto 491 del 28 de marzo de 2020. Advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba al acto administrativo.

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 8 de Abril de 2021

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

GUILLERMO JOSÉ PEREZ BLANCO
EL DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scharrism, Técnico: lwilchesb Revisó: elopezo

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN: 20211125862** **FECHA:** 29/06/2021
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819 **VIGENCIA**: 19/09/2022

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, el INVIMA aprobó el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 para Importar y Vender el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico.

Que mediante Resolución No. 2018029870 del 17 de Julio de 2018, el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante Resolución No. 2020012406 del 30 de marzo de 2020, el INVMA aprobó: El cambio de la dirección del importador de: Calle 100 7A - 81, Piso 6 en Bogotá D.C., a: Carrera 7 No. 123 - 35, Piso 6, en Bogotá D.C.

Que mediante Resolución No. 2020017228 del 28 de mayo de 2020, el INVMA aprobó: 1. Modificación de dosificación; 2. Modificación de grupo etario; 3. Modificación de indicaciones; 4. Modificación de contraindicaciones; 5. Modificación de reacciones adversas; y 6. Modificación de interacciones.

Que mediante Resolución No. 2020033564 del 06 de octubre de 2020, el INVIMA aprobó la ampliación de la vida útil del producto terminado y la solución estabilizante IV que lo acompaña en su empaque a 60 meses a una temperatura de 2-8ºC.

Que mediante Resolución No. 2021011624 del 08 de abril de 2021, el INVIAM aprobó: 1. Nuevas indicaciones; 2. Nueva dosificación y administración; 3. Nuevas reacciones adversas; 4. Información para prescribir e Inserto versión 3 de junio de 2020, allegado mediante radicado No. 20201137397 del 10/08/2020, del cual reposa fiel copia en el expediente (folio 88 al 125), en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos en el inserto y/o IPP siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el INVIMA.

Que mediante Radicado No. 20211125862 radicado el 29 de junio de 2021 la señora Ángela María Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante legal de AMGEN BIOTECNOLOGICA S.A.S. (Importador) con domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de modificación al registro sanitario para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial, respecto a la aprobación de los ítems que se relacionan a continuación:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 4 de junio de 2021
- Información para prescribir versión 4 de junio de 2021

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada en Radicado No. 20211125862, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 17 de 2021 numeral 3.4.2.9, emitió el siguiente concepto:

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

"Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las indicaciones para el producto de la referencia, únicamente así:

(…)

Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado.

- *Modificación de dosificación / grupo etario*
- *Modificación de precauciones y advertencias*
- *Modificación de reacciones adversas*

(…)

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto".

Que, conforme al concepto anteriormente relacionado, mediante Auto No. 2022001117 del 17 de Marzo de 2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Invima, le solicitó al interesado, dar cumplimiento al requerimiento realizado, ajustando el inserto e ipp.

Que mediante Radicado No. 20221077789 del 04 de Mayo de 2022, el interesado allego respuesta a los requerimientos indicados en el auto previamente relacionado, dentro del término legalmente establecido, indicando:

"(…) remitimos Información para prescribir e Inserto versión 4 de abril de 2022(Anexo 3), la cual se acoge de manera literal a lo solicitado por su Despacho en la sección Indicaciones.

(…)

Adicionalmente, aclaramos respetuosamente que la información referente a dosificación, grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas corresponde a la información conceptuada en Acta No. 17 de 2021 numeral 3.4.2.9.de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora.

Es importante aclarar que los textos del inserto e información para prescriber son exactamente iguales y por tanto el cambio mencionado y relacionado en el formulario de respuesta se hace extensivo a ambos documentos (…)".

Que una vez revisada la documentación allegada como respuesta al Auto, se evidencia que la información consignada en Inserto e Información Para Prescribir – IPP (mismo documento), versión 4 de abril de 2022 allegados en Radicado No. 20221077789 del 04 de Mayo de 2022 (respuesta auto) en folio 89 al 121, se encuentra ajustada al concepto en Acta No. 7 de la SEMNNIMB y lo aprobado bajo el registro sanitario para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial.

Que una vez revisados los documentos Técnico/ Legales allegados en el radicado de la referencia, y lo previamente expuesto, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017035707 del 29 de Agosto de 2017, que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 a favor AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico, para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/Vial, en la modalidad de Importar y Vender, en el sentido de **APROBAR:**

1. Nuevas indicaciones
2. Nueva dosificación / grupo etario
3. Nuevas precauciones y advertencias
4. Nuevas reacciones adversas
5. Inserto e Información para prescribir – IPP, versión 4 de junio de 2021, allegado en Radicado No. 20221077789 del 04 de Mayo de 2022 (respuesta auto) en folio 89 al 121, en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.

Nuevas indicaciones

Adultos:
Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Blincyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:
Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blincyto está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. Para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos:

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continúa administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continúa seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	**El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg** ***(Dosis Fija)***	**El Peso del Paciente es Menor a 45 kg** ***(dosis con base en la ASC)***
Ciclo 1 de Inducción		
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m^2/día *(no exceder 9 mcg/día)*
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m^2/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclo 2 de Inducción		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m^2/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 3 al 5 de Consolidación		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m^2/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m^2/día *(no exceder 28 mcg/día)*
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de recursores de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaída Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	Peso del Paciente
	Mayor o Igual a 45 kg *(Dosis Fija)*	Menor a 45 kg *(dosis con base en la ASC)*
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m^2/día *(no exceder 28 mcg/día)*

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m^2 (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m^2 oral o intravenosa dentro de los 30 minutos antes del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.
Ver la Tabla 3 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 3. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escale a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escalar a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m²/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escale a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (*CTCAE*). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Cambio de la bolsa IV

La bolsa intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

• Ver la sección Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

• Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
• Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

• No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.
• Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

• Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
• Utilice tubos intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.
2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa al polvo liofilizado.
La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.
• No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.
• No agite.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.
• No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 a 5 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

• Tabla 4 para pacientes que pesan 45 kg o más.
• Tabla 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 4 y 5 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.
2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
3. Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
• Consulte la Tabla 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.
• Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).
• Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado.
4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso es compatible con la bomba de infusión.
5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.
6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.
7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)	5,5 mL

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121
www.invima.gov.co
Instituto Naci
Bogotá
Principal: Cra
Administrativ
(1) 2948700
www.invima.gov.co
GP-202-1 SC7341-1 CO-SC73-41-1

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)	5,5 mL

Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m^2)	Blincyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m^2/día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 mcg/m^2/día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m²/día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m²/día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
72 horas	15 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
			0,4 – 0,49	1,8 mL	1
96 horas	5 mcg/m²/día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1

			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
			0,4 – 0,49	0,78 mL	1
96 horas	15 mcg/m^2/día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
			0,4 – 0,49	2,3 mL	1

Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

• Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y debe tener una alarma.
• El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
• Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
- Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, o
- Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o
- Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
• Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
• Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto ni el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.
• Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Instituto Naci
Bogotá
Principal: Cra
Administrativ
(1) 2948700
www.invima.gov.co

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

GP-202-1 SC7341-1 CO-SC73-41-1

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blincyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Reacciones a la Infusión
Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Recaída a CD19 Negativo

Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización.
Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.

Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anormalidades inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente (≥ 10%), Frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0,1% y < 1%), raro (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raro (< 0,01%)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (*SOC*, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia[1]	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia[2]	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia[3]	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia[4]	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis[5]	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia[6]	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia[7]	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia[8]	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema[9]	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico[10]	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia[11]	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión[12]	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas[13]	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas[14]	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea[15]	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción[16]	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión[17]	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión[18]	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (*CTCAE*) del Instituto Nacional de Cáncer (*NCI*), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2, MT103-211).

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos
El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos
Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta (≥ 10% de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia *CIOMS*	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia[1]	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia[2]	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia[3]	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia[4]	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión[5]	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión[6]	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (*CTCAE*) del *NCI* versión 4.0.

1.Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.
2.Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducidoy trombocitopenia.
3.Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.
4.Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.
5.Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48horas de infusión y eventos que duren hasta ≤2días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.
6.Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente (≥ 10%), Frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0,1% y < 1%), raro (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raro (< 0,01%)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* *Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).*
** Término del Grupo de Alto Nivel (*HLGT, por sus siglas en inglés*).

Inmunogenicidad
Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de

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

RESOLUCION No. 2022035871 DE 23 de Septiembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular, 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 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

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 23 de Septiembre de 2022

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

GUILLERMO JOSE PEREZ BLANCO
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dhidalgom, Técnico: plealr Revisó: elopezo

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

RESOLUCIÓN No. 2023054795 DE 20 de Noviembre de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014.

EXPEDIENTE: 20112074 **RADICACIÓN:** 20201148279 **FECHA:** 25/08/2020
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2017M-0017819

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de agosto de 2017 se aprobó el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 para el producto BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico en la modalidad de Importar y Vender.

Que mediante Resolución No. 2017054064 de 19 de diciembre de 2017, el INVIMA corrigió la Resolución No. 2017035707 del 29 de agosto de 2017, en el ítem contraindicaciones y advertencias, y el Artículo Segundo.

Que mediante Resolución No. 2018029870 de 17 de julio de 2018, el INVIMA aprobó la inclusión de la técnica ELISA Cell Free como una metodología analítica adicional para la determinación de parámetro de identidad en el principio activo y producto terminado.

Que mediante Resolución No. 2020012406 de 30 de marzo de 2020, el INVIMA aprobó el cambio de la dirección del importador de: Calle 100 7A - 81, Piso 6 en Bogotá D.C., a: Carrera 7 No. 123 - 35, Piso 6, en Bogotá D.C.

Que mediante Resolución No. 2020033564 de 6 de octubre de 2020, el INVIMA aprobó la ampliación de la vida útil del producto terminado y la solución estabilizante IV que lo acompaña en su empaque a 60 meses a una temperatura de 2-8ºC.

Que mediante Resolución No 2022035871 de fecha 23 de septiembre de 2022, el INVIMA aprobó:

1. Nuevas indicaciones
2. Nueva dosificación / grupo etario
3. Nuevas precauciones y advertencias
4. Nuevas reacciones adversas
5. Inserto e Información para prescribir - IPP, versión 4 de junio de 2021, allegado en Radicado No. 20221077789 del 04 de mayo de 2022 (respuesta auto) en folio 89 al 121, en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.

Que mediante escrito No. 20201148279 del 25/08/2020, la señora Angela María Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S con domicilio en BOGOTÁ, COLOMBIA, presentó solicitud de modificación del producto BLINCYTO®, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, con registro Sanitario INVIMA 2017M-0017819 a favor

RESOLUCIÓN No. 2023054795 DE 20 de Noviembre de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014.

de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, en el sentido de que sea aprobado:

1. Inclusión de fabricante de producto terminado:
   a) Aprobación de la inclusión de Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL) como fabricante alterno del producto terminado.
   b) Aprobación adición nuevo tamaño de lote de 19 a 42 kg para el fabricante propuesto.
   c) Aprobación de especificaciones del sistema de envase cierre para el fabricante propuesto.
2. Inclusión de fabricante de la solución estabilizante IV:
   a) Aprobación de la inclusión de Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL) como fabricante alterno de la solución estabilizante.
   b) Aprobación adición nuevo tamaño de lote de 250 L a 490 L para el fabricante propuesto.
   c) Aprobación de especificaciones del sistema de envase cierre para el fabricante propuesto.

Que mediante radicado No. 20221203178 del 08/09/2022, la señora Angela María Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S, allegó como anexo al expediente Certificado de Producto farmacéutico vigente.

Que mediante el Auto No. 2023005113 del 8 de junio de 2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó información relacionada con el cumplimiento de requerimientos relacionados con el módulo de calidad.

Que mediante radicado No. 20231211643 del 09/08/2023, el señor Carlos Mauricio Vera Romero, actuando en calidad de representante legal de Amgen Biotecnológica S.A.S, allegó respuesta al auto de requerimiento.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por los interesados con radicado inicial No. 20201148279 del 25/08/2020, anexo No. 20221203178 del 08/09/2022 y respuesta de auto No. 20231211643 del 09/08/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que para acceder a la adición de fabricante alterno del producto terminado y la solución estabilizante intravenosa: Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL), módulo de producción 2, con domicilio en Pottery Road, Dun Laoghhaire, Dublin Irlanda, quien realizará el paso de fabricación, se han presentado los documentos técnico/legales suficientes que garantizan la calidad del producto, tales como: proceso de fabricación, controles en manufactura, validaciones, estudios de estabilidad y estudios de comparabilidad con la planta BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG (BIP), con domicilio en Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d.R en

RESOLUCIÓN No. 2023054795 DE 20 de Noviembre de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014.

Alemania, en concordancia con lo recomendado en la guía ICH Q5E "Comparabilidad de productos Biotecnológicos/Biológicos sujetos a cambios en el proceso de manufactura", entre otros documentos. No se reportan cambios en la composición, los excipientes, las especificaciones y los controles del producto terminado como consecuencia de la transferencia del proceso de fabricación, excepto los ajustes en instalaciones, equipo, tamaño de lote y sistema de cierre del envase.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. 21694/M01066 expedido por Health Products Regulatory Authority HPRA, autoridad competente de Irlanda, avala que el establecimiento Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL), con domicilio en Pottery Road, Dun Laoghhaire, Dublin Irlanda, se encuentra autorizado para fabricar productos biotecnológicos, con última fecha de inspección realizada el 26/10/2018, vigente hasta 31/12/2023 de acuerdo con la declaración de EudraGMDP de la EMA "*Due to the restrictions caused by COVID-19, the period of validity GMP and GDP certificates issued by EEA authorities is automatically extended until the end of 2023*".

Adicionalmente, que mediante Certificado de Producto farmacéutico No. JQZY-AM55 del 09/05/2022, expedido por la autoridad United States Food and Drug Administration (FDA), se establece la capacidad y el alcance a Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL), para la fabricación del principio activo del producto BLYNCITO® (BLINATUMOMAB), documento vigente hasta 08/05/2024.

Que los estudios de validación demostraron la consistencia y la fiabilidad del proceso mediante el cumplimiento de los criterios de aceptación.

Que, de acuerdo con el ejercicio de comparabilidad, el cual incluyó una evaluación analítica de las pruebas de liberación del lote, una evaluación adicional de la caracterización biofísica y bioquímica y las condiciones de degradación forzada, se concluyó que, en general, los resultados demostraron la comparabilidad analítica entre el producto farmacéutico producido por ADL-PM2 y BIP, ya que cumplieron con los límites de especificación y los criterios de evaluación de comparabilidad con la excepción del porcentaje de monómero y el porcentaje de agregado de SE-HPLC de liberación del lote, los cuales se debieron a la sustancia farmacológica que se utilizó en la fabricación del producto farmacéutico.

Que los estudios de estabilidad natural, acelerada y bajo estrés del producto terminado allegados fueron realizados conforme a las guías ICH: Q1A y Q5C en tres (3) lotes consecutivos a escala comercial con el fabricante, tamaño de lote y material de envase propuesto, soportando un tiempo de vida útil de 60 meses a condiciones de 5°C ± 3°C para la estabilidad natural, 25°C ± 2°C para la estabilidad acelerada y a 40°C ± 2°C para la estabilidad bajo estrés. Cabe resaltar que, en todos los casos se evidenció que el producto cumple con las especificaciones de estabilidad establecidas y es comparable al histórico.

RESOLUCIÓN No. 2023054795 DE 20 de Noviembre de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014.

Que, para el aumento del tamaño de lote del producto terminado de 19 a 42 kg (aproximadamente 22.038 a 53.684 viales de producto liofilizado) en el fabricante propuesto, el usuario allegó suficientes datos de análisis de lotes fabricados con el tamaño de lote actualmente aprobado y el propuesto, soportando la solicitud con las respectivas validaciones y resultados de las pruebas de liberación y estabilidad.

Que para el cambio del material de envase del producto terminado consistente en diferencias dimensionales no críticas del vial y del sello y en un tapón del mismo material (elastómero) pero recubierto de Flurotec®, el usuario allegó suficientes datos de análisis de lotes fabricados con el tapón actualmente aprobado y el propuesto soportando la solicitud con resultados de las pruebas de integridad del sistema envase cierre, caracterización de sustancias extraíbles y estudios de estabilidad natural en tres lotes del producto terminado. Asimismo, aportó actualización de las secciones del expediente impactadas por el cambio.

Que el interesado declara que los artes de material de envase y empaque seguirán siendo los mismos aprobados mediante Resolución No. 2017035707 de 29 de agosto de 2017 y para los cuales se actualizará únicamente el nombre del fabricante del producto terminado objeto de la presente solicitud.

Que las modificaciones solicitadas no afectan las características de calidad del principio activo, lo cual se demuestra de acuerdo con la información técnica allegada.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995 y el artículo 18 del Decreto 1782 de 2014; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017035707 del 29/08/2017 que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017819 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, para el producto BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR**:

1. La adición del fabricante alterno del producto terminado y de la solución estabilizante IV: Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL), módulo de producción 2, con domicilio en Pottery Road, Dun Laoghhaire, Dublin Irlanda.

2. El aumento del tamaño de lote del producto terminado de 19 a 42 kg y de la solución estabilizante de 250 L a 490 L para el fabricante Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL).

RESOLUCIÓN No. 2023054795 DE 20 de Noviembre de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico (E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Decreto 1782 de 2014.

3. La aprobación de nuevas especificaciones del sistema de envase consistentes en diferencias dimensionales no críticas del vial y del sello y en un tapón del mismo material (elastómero) recubierto de Flurotec® para el fabricante Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company (ADL).

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular 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, 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.

ARTÍCULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Se expide en Bogotá D.C., el 20 de Noviembre de 2023

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
DIRECTOR TECNICO (E) DE LA DIRECCION DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: sojedag Revisó: aforeroe