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

RESOLUCIÓN No. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2016019316 del 25 de mayo de 2016, el INVIMA aprobó la evaluación farmacológica para el producto de la referencia y declaro como nueva entidad química el principio activo Pembrolizumab para efectos de la protección de datos de que trata el Decreto 2085 de 2002.

Que mediante escrito radicado con el No. 2016071463 del 27 de mayo de 2016, la señora Alexandra Esteban, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto KEYTRUDA® 50 mg, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de MERCK SHARP & DOHME CORP con domicilio en ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Que mediante alcance al expediente No. 2016102276 del 28 de julio de 2016, la interesada presento información actualizada del dossier de tipo técnico y legal.

Que mediante Auto No. 2016014748 del 09 de diciembre de 2016, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

1. Master Cell Bank (MCB).
2. Proceso de inactivación.
3. Metodologías analíticas.
4. Proceso de transporte del principio activo.
5. Fabricante del principio activo.
6. Información no divulgada.

Que mediante alcance al expediente No. 2016149130 del 21 de octubre de 2016, el señor Jaime Ruiz actuando en calidad de Suplente Representante legal de la sociedad MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S, allego la información para prescribir.

Que mediante escrito radicado con el No. 2016183198 del 20 de diciembre de 2016, la interesada presentó respuesta al auto antes mencionado.

Que mediante alcance al expediente No. 2017017329 del 10 de febrero de 2017, el interesado presentó el formato de protección de datos.

Que mediante Resolución No. 2017005923 del 15 de febrero del 2017, el INVIMA aprobó la evaluación farmacológica del producto con la indicación referente al cáncer de pulmón.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

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

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca KEYTRUDA, cuyo titular es la sociedad MERCK SHARP DOHME CORP esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5.

Que mediante certificado No. DE_BW_01_GMP_2015_0041 del 02/04/2015, la agencia Baden - Württemberg de Alemania avala las Buenas Prácticas de Manufactura al BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Co. KG ubicado en Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d R - ALEMANIA para la manufactura de medicamentos biológicos - productos biotecnológicos, con vigencia hasta el 17/03/2018. Se aclara que este laboratorio será el encargado de la manufactura del principio activo.

Que mediante documento No. 10759A del 22/01/2016, la agencia Health Products Regulatory Authority de Irlanda avala las Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (Carlow) ubicado en Dublin Road, Carlow, Co. Carlow en IRLANDA, para la manufactura de productos biológicos, vigente hasta el 28/08/2018.

Que mediante certificado No. 090 - 0019 - 2015-02-CO del 24/09/2015 y vigente hasta 24/09/2017, la agencia United States Food and Drug Administration - FDA avala las Buenas Prácticas de Manufactura MERCK SHARP & DOHME CORP ubicado en 4633 Merck Road, Wilson, NC 27893 en ESTADOS UNIDOS para el acondicionamiento secundario del producto de la referencia.

Que mediante certificado No. BE/GMP/2015/111 del 08/03/2016 la Agencia Federal de Medicamentos de Bélgica avala a SCHERING - PLOUGH LABO NV ubicado en Industriepark 30, Heist - op - den - Berg, 2220 - BÉLGICA para el acondicionamiento secundario del producto de la referencia, con vigencia hasta el 03/12/2018.

Que mediante Resolución No. 2015021002 del 01 de junio de 2015, el INVIMA avala las Buenas Prácticas de Manufactura de SERVICEUTICOS LTDA ubicado en el Km 2.5 Vía Funza Siberia, Parque Industrial San Diego, Bodegas 11 y 12 en CUNDINAMARCA- COLOMBIA, para el acondicionamiento secundario de productos con principios activos biológicos en formas farmacéuticas – líquidos, con vigencia hasta el 06/07/2018.

Que una vez revisada la información técnica allegada es posible establecer que el producto cuenta con todos los requisitos de calidad establecidos por el artículo 22 y 31 del Decreto 677 de 1995. En cuanto a la vida útil, la misma fue asignada con base en los resultados del estudio de estabilidad natural a condición de temperatura de 2°C - 8°C para un tiempo total de 18 meses.

Que los artes para el material de empaque y envase (caja plegadiza y etiqueta) allegados mediante radicado No. 2016071463 del 27/05/2016 cumplen con todos los requisitos de calidad establecidos por el Artículo 72 y 74 del Decreto 677 de 1995. El inserto y la información para prescribir versión 01/2016 fue aprobada mediante Acta No. 01 del 07 de febrero del 2017 numeral 3.12.1 conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

Por otro lado se entrara a realizar las respectivas consideraciones respecto de la Declaración de Protección de Datos de que trata el Decreto 2085 de 2002, de la siguiente forma:

Como primera medida y luego de un análisis juicioso de la documentación que obra en el expediente para acceder a lo solicitado, es necesario puntualizar las competencias tanto de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicas de la Comisión Revisora, como de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

En lo que respecta a Comisión Revisora, los artículos 2º y 22 del acuerdo No. 003 de *2006 "Por el cual se modifica la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA"* consagran:

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
ISO 9001 Icontec SC 7341 - 1
IQNet CO-SC-7341-1

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

RESOLUCIÓN No. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

"Artículo 2º. La Comisión Revisora, como máximo órgano consultor del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, es la encargada de estudiar y conceptuar acerca de los aspectos científicos y tecnológicos de los productos que trata el artículo 245 de la ley 100 de 1993. Este órgano consultor actuará y cumplirá sus funciones a través de las siguientes salas especializadas".

a. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
b. Sala Especializada de Productos Naturales
..(...).

Artículo 22. Son funciones de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

a) *Llevar a cabo las Evaluaciones farmacológicas de los Medicamentos Nuevos, biológicos, medicamentos desarrollados por biotecnología y de las nuevas entidades químicas en el país, de acuerdo con las disposiciones sanitarias vigentes*

(...)

b) *Incluir y actualizar de manera permanente las normas farmacológicas (...)"* (Subrayas fuera del texto).

De las normas antes transcritas se concluye que la Comisión Revisora y en particular, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, tiene la función privativa de efectuar la evaluación farmacológica conforme las solicitudes que allegan los usuarios del INVIMA. Lo anterior implica que, cuando se trata de nuevas entidades químicas, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, es la encargada de decidir la inclusión o no del principio activo en normas farmacológicas.

Por su parte, de conformidad con las funciones asignadas a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, a ésta le compete otorgar los registros sanitarios a los medicamentos, entre otros productos y adicionalmente, de conformidad con el artículo 5º del Decreto 2085 de 2002, también le concierne pronunciarse respecto de la concesión o no de protección a la información no divulgada. En esa medida, el Decreto 2085 de 2002 dispuso que, se otorgará la protección a la información no divulgada a partir del momento de la aprobación de la comercialización del producto en Colombia, de modo que la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos es la competente para otorgar la protección a la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002.

De la mano con lo anterior, éste Despacho aclara, que el trámite de Registro Sanitario de Medicamentos Nuevo y la solicitud de protección de datos de prueba son dos trámites diferentes que, si bien pueden obedecer a una misma solicitud, cada uno tiene requisitos normativos distintos para cumplir, sobre todo teniendo en cuenta que la protección a la información no divulgada apareció con posteridad a lo regulado para el trámite de registro sanitario para medicamento nuevo. Ahora, precisadas las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos y de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, no debe confundirse la inclusión en normas farmacológicas –competencias de la Sala- y la protección de la información no divulgada-competencia de la Dirección-pues aquella es tan solo uno de los elementos para que se dé lo segundo (la protección).

Dentro del trámite de la solicitud de registro sanitario, el interesado debe presentar también su solicitud de protección a la información no divulgada con el cumplimiento de los requisitos previamente establecidos en el Decreto 2085 de 2002, esto es:

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

1. Que se trate de una **nueva entidad química**, entendiéndose ésta como el principio activo que no ha sido incluido en normas farmacológicas en Colombia (artículo 1° del Decreto 2085 de 2002).
2. Que la generación de la información no divulgada que se pretende proteger haya significado un **esfuerzo considerable** para quien la entrega a la autoridad sanitaria competente (parágrafo del artículo 2° del Decreto 2085 de 2002)
3. Que la información cuyo uso se protege **no se encuentre divulgada** (artículo 3 del Decreto 2085 de 2002).

Los tres requisitos anteriores deben concurrir y no son excluyentes, el Decreto 2085 de 2002 de manera clara precisó que para el otorgamiento de la protección, el solicitante debe cumplir con todos y cada uno de los requisitos.

La Sala Especializada de medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora determinó que el principio activo Pembrolizumab es una nueva entidad química en Colombia y lo incluyó en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 con base en el Acta No. 05 de 2016 numeral 3.8.5 y Acta No. 30 numeral 3.1.1.10 actuación que se efectuó dentro de sus competencias y concepto que fue acogido por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos al momento en la Resolución No. 2016019316 del 25 de mayo de 2016 por medio de la cual se aprueba la evaluación farmacológica para la indicación de Melanoma y el principio activo Pembrolizumab se declara nueva entidad y la Resolución No. 2017005923 del 15 de febrero del 2017 en donde se aprueba la evaluación farmacológica para la indicación de cáncer de pulmón.

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos dentro de sus competencias y en aplicación al principio de legalidad que rige las actuaciones administrativas debe entrar a determinar si, además de tratarse de una nueva entidad química (de acuerdo al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora), se reúnen los otros dos (2) requisitos que establece el Decreto 2085 de 2002 para el otorgamiento de la protección a la información no divulgada a saber: que la generación de la información haya significado un esfuerzo considerable y que esta última no se encuentre divulgada.

Por lo tanto, en el presente caso, el primer requisito establecido por el Decreto 2085 de 2002 se cumplió satisfactoriamente cuando la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora declaró como nueva entidad química el principio activo Pembrolizumab y lo incluyó en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10. En este estado, procede la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos a hacer un recuento de las actuaciones adelantadas con el fin de decidir si existe lugar a la concesión de protección a la información a la información no divulgada o no.

Que el interesado declara que la obtención de la información relacionada en el "*Formulario único de solicitud de protección a la información no divulgada establecida en el Decreto 2085 de 2002*" no ha sido divulgada y no es conocida ni fácilmente accesible por quienes se encuentran en los círculos que normalmente manejan la información respectiva.

El Decreto 2085 de 2002, establece en el parágrafo del artículo 2 lo siguiente: *"La generación de la información no divulgada cuyo uso se protege, debe haber significado un esfuerzo considerable para quien la entrega a la autoridad sanitaria competente".* Lo anterior significa que, para generar dicha información, el solicitante del registro sanitario debió emplear recursos físicos, económicos, tecnológicos y humanos que justifiquen la protección contra el aprovechamiento indebido por parte de terceros.

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Si bien la precitada norma no estableció de manera expresa la forma en que debe probarse el esfuerzo, si dispuso que el mismo debe ser *considerable* para quien la entrega a la autoridad sanitaria y el INVIMA, siendo la entidad competente para el otorgamiento de la protección debe, en cumplimiento de la normatividad y del principio de legalidad, evaluar efectivamente que el interesado haya incurrido en un esfuerzo considerable, verificación esta que, solo es posible en la medida en que el interesado aporte pruebas que demuestren dicho esfuerzo.

Que el interesado declaró mediante el radicado No. 2016071463 del 27 de mayo de 2016 por medio de la cual se solicitó la concesión del Registro Sanitario, que la generación de los datos de prueba sobre la nueva entidad química PEMBROLIZUMAB, supuso un esfuerzo considerable en tiempo y dinero, a través de años de investigación en los laboratorios y centros de investigación.

Que efectivamente existió un esfuerzo considerable, consistente en (según la declaración del interesado):

Merck Sharp & Dohme Corp. (MSD) ha invertido cientos de millones de dólares en costos de Investigación y Desarrollo (I&D) para establecer la eficacia clínica y el perfil de seguridad para Keytruda® (Pembrolizumab). Merck Sharp & Dohme Corp continúa financiando estudios en curso con Keytruda® MSD continuará soportando este medicamento a través de su ciclo de vida.

El tiempo total del ciclo para Keytruda® es de 10 años con más de 85 estudios clínicos realizados a través de más de 30 tipos de tumores y más de 14000 pacientes, ambos como monoterapia y en combinación con otras terapias.

Finalmente el programa clínico ha sido soportado por más de 224 colaboradores de casa matriz. Este número refleja a los Directores Clínicos y Científicos Clínicos solamente, este no incluye las muchas otras áreas que son vitales en el programa clínico (Estadística, operaciones, administración de datos, etc).

En cuanto al tercer requisito información no divulgada, hace referencia a que la información que se desea proteger y no puede haber sido publicada en cualquier medio de divulgación científico o al público en general. En este sentido es claro que, la fracción o parte de la información no divulgada que se protege debe por sí misma ser considerada por las autoridades sanitarias, suficiente para que no pueda otorgarse registro sanitario a una solicitud de un competidor puesto que requiere apoyarse en los datos que se encuentran cobijados por la protección.

A continuación se presenta la información no divulgada objeto de protección, la cual fue allegada mediante radicado No. 2014152170 del 21/11/2014, 2015077375 del 19/06/2015 y 2016067110 del 20/05/2016 en la cual se han extraído todos aquellos folios que se encontraron publicados como resultado de la búsqueda a través de las herramientas informáticas disponibles en el Instituto.

DOCUMENTO	FOLIOS
Folios a proteger del radicado 2014152170 del 21/11/2014	
1. Overview of the nonclinical testing strategy	100 -116
2.6.2 Pharmacology written summary	129- 137, 139 y 145
2.6.4 Pharmacokinetics written summary	151 - 158
2.6.6 Toxicology written summary	163 - 179
2.6.5 Pharmacokinetics tabulated summary	193 - 213
2.5 Clinical overview	227 - 233

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

	235 -331
2.7.1 Summary of biopharmaceutic studies/associated analytical methods	349 - 384
2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies	396 -405 412 -435 439 -448
2.7.4 Summary of clinical safety	472 - 670 674 -1034
2.7.3 Summary of clinical efficacy	1059 -1130 1132 -1139 1141 - 1251 1256 - 1285
Protocol P001 (KEYNOTE - 001): Phase I Study of Single Agent MK - 3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma and Non -Small Cell Lung Cancer	1288 - 1310
Folios a proteger del radicado 2015077375 del 19/06/2015	
Protocol P002 (KEYNOTE - 002): Phase II study of Single Agent MK -3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non - small Cell Lung Cancer	541 - 1078
Protocol P006: A Multicenter, Randomized, Controlled, Three - Arm. Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of MK -3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma.	29 - 539
Folios a proteger del radicado No. 2016067110 del 20/05/2016	
Clinical Overview	106 - 114 127 - 149
Summary of Biopharmaceutic Studies/ Associated Analytical Methods	166 - 193
Summary of clinical Pharmacology Studies	206 -231
Summary of Clinical Efficacy	254 - 386
Summary of Clinical Safety	391 - 487
Clinical Study Report: A PhaseII/III Randomized Trial of Two Doses of MK - 3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non - small Cell Lung Cancer (NSCLC)	677 - 700 770 - 1069

Por lo anteriormente expuesto y toda vez que los requisitos de Información No Divulgada y Esfuerzo Considerable cumplen con lo establecido en el Decreto 2085 de 2002, se considera procedente otorgar protección a la información no divulgada para la molécula PEMBROLIZUMAG.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, acta de Comisión Revisora No. 05 de 2016 numeral 3.8.5 y Acta No. 30 del 28 de noviembre al 01 de diciembre del 2016 numeral 3.1.1.10 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: KEYTRUDA® 50 mg
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2017M-0017599
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

TITULAR(ES):	MERCK SHARP & DOHME CORP ubicado en ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
FABRICANTE(S):	**Fabricante del producto terminado:** MSD INTERNATIONAL GMBH T/A MSD IRELAND (Carlow) ubicado en Dublin Road, Carlow, Co. Carlow en IRLANDA. **Fabricante del principio activo:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & Co. KG ubicado en Birkendorfer Str. 65 88397 Biberach a.d R – ALEMANIA.
IMPORTADOR(ES):	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S ubicado en la Calle 100 No. 7 - 33 piso 8 en BOGOTA D.C.
ACONDICIONADOR(ES):	SERVICEUTICOS LTDA ubicado en el Km 2.5 Vía Funza Siberia, Parque Industrial San Diego, Bodegas 11 y 12 en CUNDINAMARCA- COLOMBIA
EMPACADOR(ES):	MERCK SHARP & DOHME CORP ubicado en 4633 Merck Road, Wilson, NC 27893 en ESTADOS UNIDOS. SCHERING - PLOUGH LABO NV ubicado en Industriepark 30, Heist - op - den - Berg, 2220 – BÉLGICA.
VENTA:	Con formula facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Solución para infusión
VIA ADMINISTRACIÓN:	Intravenosa
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada Vial por 4mL contiene PEMBROLIZUMAB 100,0 mg
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja plegadiza que contiene 1 vial de vidrio tipo I por 10mL conteniendo 4mL de solución inyectable. Tapón de clorobutilo y sello flip - off de aluminio
INDICACIONES:	**Melanoma:** Keytruda (Pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico. **Carcinoma de pulmón de células no pequeñas:** Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan PD-L1, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.
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:	Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes. **Precauciones y advertencias:** Reacciones adversas mediadas inmunológicamente se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Keytruda. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y administrar corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente. Neumonitis mediada inmunológicamente: Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2). Colitis mediada inmunológicamente: Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4). Hepatitis mediada inmunológicamente: Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda. Nefritis mediada inmunológicamente: Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4). Endocrinopatías mediadas inmunológicamente: Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4). Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico. Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. el hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4). Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal. Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente: Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome Guillain-Barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1,4%). Reacciones relacionadas con la infusión: Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0,2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 y Keynote-010. en caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote en su interior. El titular y el fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia durante la vigencia del Registro Sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto. "Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro Sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el Artículo 79 del Decreto 677 de 1995."
VIDA UTIL:	18 meses a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura entre 2°C - 8°C en su envase y empaque original.
EXPEDIENTE No.:	20085509
RADICACIÓN No.:	2016071463.

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** como único diseño los bocetos de envase y/o empaque allegados mediante el radicado 2016071463 del 27/05/2016 los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución. Por otra parte, se aprueba el inserto y la información para prescribir

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. 2017006705 DE 20 de Febrero de 2017
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, mediante Resolución 2017001067 del 12 de enero de 2017 en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

versión 01/2016 conforme al concepto emitido en el Acta No. 01 del 07 de febrero del 2017 numeral 3.12.1 por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora.

ARTICULO TERCERO: APLICAR la protección al uso de la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002, sobre los datos de prueba base de la Evaluación Farmacológica otorgada mediante Resolución No. 2016019316 del 25 de mayo de 2016 y Resolución No. 2017005923 del 15 de febrero del 2017, y relacionados con los listados adjuntos, asociados a la nueva entidad química y que fueron soporte para el otorgamiento del registro sanitario para el producto KEYTRUDA®. La protección al uso de la información no divulgada se extenderá por CINCO (5) años contados a partir de la fecha de la ejecutoria de la presente Resolución.

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

ARTÍCULO QUINTO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos (E) 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 QUINTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 20 de Febrero de 2017
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS (E)

Proyectó: Legal: gpenuelas, Técnico: lleont Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Firmado digitalmente por FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2017.02.21 07:46:2[illegible]
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

INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS.

INVIMA

A la fecha notifíquese personalmente a Claudia Lorena Leal A

Con identificación No. 53123069 de Bogotá

y T.P. No. _____ de _____

de la Resolución No. 2017006705 de fecha 20 Feb 2017

En Bogotá 21 FEB 2017 Hora _____

Notificado _____

Notificador _____

Oficina Virtual Invima

Keytruda

Nombre: Silvia Gaviria

E-mail: cora.colombia.gragcm@merck.com

Fecha de creación:2021-07-29 09:07:25

A continuación, por favor declare el grupo al cual pertece:
Tipo de Tramite_Medicamentos: Renovación
Tipo de Tramite Investigación Clínica:
Tipo de Tramite_exención de pago de tarifa:
Nombre de Titular, Representante legal o Apoderado: Silvia Gaviria
Número de cédula: 21.480.218
Razón Social: Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S.
NIT: 860002392-1
Forma de Pago: Electrónico
Número de Consignación: 20210708123129897
Valor de Consignación: 49.756.484
Dirección: CALLE 127 A 53 A 45 TORRE 3
Departamento: DISTRITO CAPITAL
Ciudad: BOGOTÁ, D.C.
Número de Expediente: 20085509
Numero de Folios: 4761
Número telefónico: 3125097136

Detalles del Ticket

Actualizar esta pagina

ID de seguimiento:	7Z1-8TV-891T
Ticket Numero :	202969
Estado del ticket:	Resuelto
Creado en:	2021-07-29 09:07:25
Actualizado:	2021-07-30 14:44:24
Categoria:	Medicamentos - TÉCNICO
Respuestas:	1

Cordial saludo, adjuntamos la renovación completa del biotecnológico Keytruda. Agradecemos la radicación por esta vía dado que no nos esposible utilizar otros sitemas para compartir archivos de gran volumen como OneDrive, Dropbox por políticas de la compañía. Gracias de antemano.

Principio Activo: Pembrolizumab
De acuerdo a los requerimientos de la Ley 1581 de 2012 y a lo establecido en la política de tratamiento y Protección de datos personales, mediante el registro de sus datos personales en el presente formulario usted autoriza al Invima para la recolección,

almacenamiento y uso de los mismos con la finalidad de adelantar el trámite de su solicitud. Si

» KEYTRUDA_RENOVACION_PRIMERA_PARTE_1-187.pdf
» KEYTRUDA_RENOVACION_SEGUNDA_PARTE_188-896.pdf
» KEYTRUDA_RENOVACION_TERCERA_PARTE_897-2207.pdf
» KEYTRUDA_RENOVACION_CUARTA_PARTE_2208-4761.pdf

Respuesta de : **Invima** » 2021-07-30 14:44:22

Nos permitimos informarle que su solicitud del tramite cumple con los requisitos mínimos para la radicación, por consiguiente ha ingresado a nuestro sistema de Registros Sanitarios - Invima, así:

Número de Radicado: 20211150341

Llave: 670344

Si Usted desea realizar el seguimiento a su trámite, puede ingresar a nuestra página Web, en la ruta: http://www.invima.gov.co / trámites y servicios / tramites en línea. Tenga en cuenta que si no cuenta con el usuario podrá crearlo en este mismo enlace.

Oficina de Atención al Ciudadano
Invima

¿Esta respuesta le fue útil? Sí | No

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

SOLICITUD DE TRÁMITES Y SERVICIOS EN LÍNEA

error actual:-->SUCCESS

Pago Electrónico de Tarifas - Datos de la Transacción

Puede usar la transacción para radicar tramite

Ip Cliente:	155.91.45.235
Nit Comercio:	830.000.167-2
Razon Social:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Usuario Tramites en Linea:	msdcolombia
Numero de transacción:	1052609181
Valor Pagado:	49,756,484.00
Fecha:	2021/07/08
Entidad Bancaria:	CITIBANK
Nro. Referencia Banco:	20210708123129897
Tarifa:	10041
Cantidad:	1
Estado:	TRANSACCION APROBADA
Identificacion Consignante:	8600023921
Descripción del Pago:	Pago Tarifa

1052609181

Imprimir Regresar a Tramites en Linea

Revise el estado de su cuenta bancaria para confirmar el debito del valor de la transacción

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	FORMATO GENERAL PARA SOLICITUDES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS		
	Código:ASS-RSA-FM113	Versión: 03	Fecha de Emisión:03/03/2020

ESPACIO PARA EL STICKER DE RADICACIÓN

AUTORIZO AL INVIMA A REALIZAR LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO

☐ Si **Correo electrónico:**

Tipo de trámite a realizar

Tipo de trámite: Renovación con estudio previo
Tipo de Solicitud: Renovación con estudio previo
Modalidad: Importar y vender Ruta de estudio: No Aplica
Normatividad: Decreto 2106

Datos del responsable del trámite

Realizará el trámite: Representante legal Folio poder NA
Nombre: Silvia Gaviria
Tipo de documento de identidad: cédula de ciudadanía No. 21.480.218
Tarjeta profesional No.: NA

Datos para la notificación

☑ El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario -incluido el correo electrónico- como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y ss del C.P.A.C.A.

☐ Desea que el acto administrativo le llegue a su correo electrónico

Nombre: Silvia Gaviria
Dirección: Calle 127 A no. 53A-45 Torre 3 Piso 8
Ciudad: Bogotá D.C. Teléfono: 5924400 Ext: NA
Correo electrónico: cora.colombia.gragcm@merck.com

Datos de la transacción bancaria

☐ ¿El responsable de la transacción es el mismo titular? En caso de ser el mismo, no diligencie la información del responsable de la transacción.

Nombre del Responsable de la Transacción: Merch Sharp and Dohme Colombia S.A.S.
NIT 860002392-1 Teléfono: 5924400 Ext: NA
Dirección: Calle 127 A no. 53A-45 Torre 3 Piso 8
Ciudad: Bogotá D.C. Folio : 1
Comprobante No. 20210708123129897 Código tarifa: 1004-1 Valor: $ 49,756,484

☐ Se autoriza el uso de la taza de un tercero al titular

Datos del producto

Nombre: Keytruda® 100 mg
Expediente: 20085509 No. RS: INVIMA 2017M-0017599 Vigencia 07.MAR2022

Datos del titular

Nombre o Razón social: Merck Sharp and Dohme Corp
Dirección: Whitehouse station Ney Jersey
Ciudad: New Jersey País: Estados Unidos
NIT NA Telefono: 5924400
Correo electronico: cora.colombia.gragcm@merck.com
Nombre del Representante Legal o Apoderado Silvia Gaviria

Datos del importador

Nombre o Razón social: Merch Sharp and Dohme Colombia S.A.S.
Dirección: Calle 127 A no. 53A-45 Torre 3 Piso 8
Ciudad: Bogotá D.C. País: Colombia
NIT 860002392-1 Telefono: 5924400
Correo electronico: cora.colombia.gragcm@merck.com
Nombre del Representante Legal o Apoderado Silvia Gaviria

Observaciones:

Renovación por Decreto 2106
Número total de folios: 4761

Diligenciar e imprimir la siguiente tabla sólo si se trata de un registro sanitario nuevo o una renovación. Si es necesario incluir más establecimientos, por favor copie y pegue tantas filas como requiera. Para la impresión, tenga en cuenta que debe verificar los saltos de página y realizar el ajuste en caso de ser necesario. Solo diligencie acondicionador y envasador si lo realiza un rol diferente al fabricante del producto terminado.

Matriz de responsabilidades

Rol	Tipo ID	Número	Razón social	Dirección	Ciudad - País	Teléfono	Correo electrónico
Fabricante IFA	Extranjero	NA	BOEHRINGER INGELHEIM (BIB), Pharma GmbH & Co. KG	Birkendorfer Straβe 65 88397	Biberach an der Riss, Alemania.	NA	NA
Fabricante PT y envasador	Extranjero	NA	MSD International GmbH T/A Ireland (CARLOW),	Dublin Road, Carlow Co	Carlow, Irlanda	NA	NA
Acondicionador	Extranjero	NA	MERCK SHARP & DOHME CORP	4633 Merck Road, Wilson NC, 27893	Wilson, USA	NA	NA
Acondicionador	Extranjero	NA	SCHERING-PLOUGH LABO NV	Industriepark 30, B-2220	Heist-op-den-Berg, Bélgica	NA	NA
Acondicionador local	NIT	890903295-0	SUPPLA S.A	Km 1 Vía la Punzne costado oriental Vía Funza-Cota (Parque Industrial ZOI	Funza - Colombia	NA	NA
Acondicionador local	NIT	890903295-0	SUPPLA S.A	Industriales delante de la Glorieta de Siberia Vía Cota, CUS Bodega 55	Cota - Colombia	NA	NA
Importador	NIT	860002392-1	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS	Calle 127A No. 53A-45, Torre 3 Piso 8	Bogotá D.C. - Colombia	5924400	cora.colombia.gragcm@merck.com

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: _____

NOMBRE LEGIBLE DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: **SILVIA GAVIRIA**

VoBo. Legal: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

VoBo. Técnico: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

Notas de la radicación:
Espacio para ser diligenciado exclusivamente por Invima

Ciudad y Fecha de presentación: Bogotá Julio de 2021

Espacio para adhesivo de radicado INVIMA

AUTORIZO AL INVIMA A REALIZAR LA NOTIFICACIÓN DE MANERA ELECTRÓNICA DE ACUERDO CON LOS ARTÍCULOS 54 Y 56 DE LA LEY 1437 DE 2011 AL CORREO ELECTRÓNICO SUMINISTRADO EN ESTE FORMULARIO (Ver condiciones**)**

( ) Si **Correo electrónico de notificación:**_____

Tipo de solicitud	**Seleccione**
Registro sanitario nuevo para una molécula nueva	
Registro sanitario nuevo para una nueva asociación, nueva forma farmacéutica o nueva concentración	
Registro nuevo de productos que ya se encuentra incluido normas	
Renovación del Registro sanitario	**X**
Tipo de producto	**Seleccione**
Biológico (obtenido de fuentes naturales)	
Biotecnológico (obtenido de procesos de hibridroma, ADN recombinante)	**X**
Biológico/Radiofármaco	
Biotecnológico/Radiofármaco	
Subclasificación del producto	**Seleccione**
Hemoderivados	
Insulinas y análogos	
Gonadotropinas y análogos	
Heparinas y relacionados	
Somatropinas	
Interferones	
Eritroproyetinas y análogos	
Insulinas	
Derivados de animales	
Sueros y toxinas	
Enzimas	
ADN recombinante	
Otros, cuál? **Anticuerpo monoclonal**	**X**

Respetado usuario tenga en cuenta seleccionar una única opción, la que más se ajusta a su producto

Respuesta a requerimiento/auto:

Auto No.:	NA	Fecha del Auto:	NA
Acta No.	NA	Numeral y año	NA

Vía de presentación de la información

Vía	**Seleccionar**
Expediente completo	**X**
Comparabilidad	NA

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Comparabilidad Abreviada	NA
Medicamento de referencia, Art. 3.2 del Decreto 1782/14 (Este espacio es obligatorio diligenciarlo para los interesados que seleccionen la vía de la comparabilidad y la comparabilidad abreviada. Debe emplearse un único producto como referencia o comparador) NA	
Justificación de la vía seleccionada y producto comparador (Este espacio es obligatorio diligenciarlo para los interesados que seleccionen la vía de la comparabilidad y la comparabilidad abreviada) NA	

1. MODULO 1: INFORMACIÓN GENERAL Y ADMINISTRATIVA

1.1 Información de la transacción bancaria (espacios grises exclusivos a ser diligenciado por Invima)

	Observación	Verificación	
		SI	NO
Código tarifario:	1004-1		
Comprobante Numero y folio	20210708123129897 Folio 1		
Valor:	49.756.484		
Correspondencia de los datos de la transacción bancaria			
Se autoriza el uso de la taza de un tercero al titular- Folio	NA		

1.2. Requisitos legales (espacios grises exclusivos a ser diligenciado por Invima)

Ítem	Folio	Verificación	
		SI	NO
Cuando el titular de la marca con la cual se comercializara el producto sea un tercero deberá adjuntarse la autorización para el uso de la misma al titular del registro sanitario. Artículos 31 y 24, literal h.	NA		
Nombre o Razón Social del titular del Registro Sanitario. Artículos 31 y 24, literal b.	50		
Copia del Certificado de BPM del fabricante para cada uno de los roles referenciados en la matriz de responsabilidades en el cual conste que las instalaciones industriales y las operaciones de fabricación se ajustan a las BPM aceptadas en el país fabricante, es obligatorio allegarlo SOLO SÍ el fabricante no ha sido visitado por el INVIMA. Decreto 549 de 2001, Decreto 162 de 2004 y Decreto 677 de 1995, articulo 31, parágrafo segundo.	65		
Certificado de existencia y representación legal del titular, importador y fabricante. En el caso de encontrarse en el exterior deberá presentar los documentos equivalentes expedidos por la autoridad competente de cada país. Si el establecimiento se encuentra Registrado en Colombia no será necesario adjuntar este documento. Artículo 31 y 24, literal f.	82		
Poder para gestionar el trámite, conferido a un abogado (si es el caso). Artículos 31 y 24, literal g.	NA		
Certificado de calidad (CVL o CPP) expedido por la autoridad sanitaria del país de origen del exportador, el cual debe cumplir con los requisitos exigidos en el articulo 31 del Decreto 677 de 1995 en concordancia con el Decreto 426 de 2009.	56 89		
Autorización expresa del fabricante y/o titular del producto al titular del Registro Sanitario para importar, comercializar y vender el producto, según sea el caso. Artículo 31, literal b.	51		
Contratos de acondicionamiento local, de estabilidad o control de calidad	127		
Solicitud del número del IUM para cada presentación comercial	NA		

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Fabricante	Nombre -Dirección	Folio certificado de BPM	Verificación	
			Si	No
Fabricante del principio activo	BOEHRINGER INGELHEIM (BIB), Pharma GmbH & Co. KG, con domicilio en Birkendorfer Straβe 65 88397 Biberach an der Riss, Alemania.	**65**		
Fabricante del granel	NA	NA		
Envasador	MSD International GmbH T/A Ireland (CARLOW), con domicilio en Dublin Road, Carlow Co, Carlow, Irlanda	82		
Fabricante de producto terminado	MSD International GmbH T/A Ireland (CARLOW), con domicilio en Dublin Road, Carlow Co, Carlow, Irlanda	82		
Fabricante del solvente	NA	NA		
Acondicionador	MERCK SHARP & DOHME CORP. con domicilio en 4633 Merck Road, Wilson NC, 27893, USA.	89		
Acondicionador	SCHERING-PLOUGH LABO NV. con domicilio en Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.	97		
Acondicionador local	SUPPLA S.A. con domicilio en Km 1 vía la Funzhe costado oriental vía Funza-Cota (Parque Industrial ZOL, Bodega 39), Funza Cundinamarca.	121		
Acondicionador local	SUPPLA S.A. con domicilio en 150 metros delante de la Glorieta de Siberia Vía Cota, CLIS Bodega 55 Cota – Cundinamarca.	118		

Respetado usuario tenga en cuenta que:

• Los documentos públicos provenientes del exterior deben cumplir con lo establecido en el Código General del proceso, Artículo 251 (traducidos al español y, apostillados, para países que se encuentren en el convenio de la Haya o consularizados y legalizados, para los demás países) y tendrán la vigencia que el mismo documento especifique. En caso que el documento no establezca dicho término, este se entenderá de un (1) año a partir de la fecha de expedición del mismo.
Resumen de las características del producto y etiquetas
• Tenga en cuenta que para la concesión o Renovación de un Registro Sanitario de Medicamento, el (los) fabricante (s) debe(n) contar con Buenas Prácticas de Manufactura Vigentes que faculten la elaboración del mismo, en las condiciones que éste requiera (Por ejemplo: Áreas especiales). Adicionalmente, debe cumplir con lo establecido por el Decreto 549 de 2001 y el Decreto 162 de 2004.

1.3. Protección de datos no divulgados. (*Tener en cuenta lo establecido en el Decreto 2085 de 2002*)

Ítem	Folio	Verificación	
		SI	NO
Solicitud expresa de la protección de datos	NA		
Autorización expresa del uso de la información si esta corresponde a una razón social diferente del titular.	NA		
Justificación del Esfuerzo considerable	NA		

Relación de estudios que contienen información no divulgada a proteger.

Título del estudio	Folio
NA	NA
NA	NA
NA	NA

1.5. Resumen de las características del producto:

Nombre del producto	Keytruda® 100 mg
Modalidad	Importar y vender

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Principio activo	Pembrolizumab
Composición (Fórmula Cuali-cuantitativa) *(La fórmula debe expresarse acorde al estándar de datos* *y contener el API y excipientes en denominación DCI)* (La fórmula cuali – cuantitativa debe ser única, podrá cobijar varias presentaciones si la concentración final en mg/mL es la misma)	**API:** Pembrolizumab 25.0 mg/mL **Excipientes:** L-Histidina 0.3 mg L-Histidina Monoclorhidrato Monohidrato 1.7 mg/mL Polisorbato 80 0.2 mg/mL Sacarosa 70 mg/mL Agua para Inyección c.s.p. 1 mL
Línea celular en donde se produce (Si aplica)	Células de ovario de hámster chino
ATC	L01XC18
Forma Farmacéutica, Artículos 31 y 22, literal b.	Solución inyectable
Presentaciones comerciales- No. IUM, Artículos 31 y 22, literal b. (comerciales y muestras médicas)	Caja plegadiza que contiene 1 vial con 4 mL de solución inyectable.
Vida útil y condición de almacenamiento (incluir del producto reconstituido si aplica)	meses de vida útil. Almacenar a una temperatura entre 2°c y 8°c en su empaque original. No congelar. Proteger de la luz. No agitar.
Indicaciones	Melanoma KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico. KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK. KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico. KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK. KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA. Carcinoma Urotelial KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino. Cáncer de Cabeza y Cuello KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

	KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada. Cáncer Esofágico KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa. Carcinoma de células renales KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).
Contraindicaciones	KEYTRUDA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.
Precauciones y advertencias	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Reacciones adversas inmunomediadas En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la descontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoria de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal. Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, descontinuar KEYTRUDA permanentemente. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones Adversas (7.1).] Neumonitis inmunomediada Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.] Colitis inmunomediada Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.]

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

	Hepatitis inmunomediada Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.] Nefritis inmunomediada Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.] Endocrinopatías inmunomediadas Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [Ver Reacciones Adversas (7.1).] Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.] Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico. Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o descontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4). [Ver Dosis y Administración (2.1), Reacciones Adversas (7.1) y Reacciones adversas inmunomediadas, anteriormente.] Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal. Reacciones cutáneas graves Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

	adversa, suspender o descontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides [ver Dosis y Administración (2.1)]. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración (2.1).] Otras reacciones adversas inmunomediadas En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante. En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves. Reacciones adversas relacionadas con transplantes El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes. Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de transplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del transplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico. Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos. [Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib.] Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados. Reacciones relacionadas con la infusión

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

<table>
<tr><td></td><td>Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver Dosis y Administración (2.1)]. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.</td></tr>
<tr><td>Reacciones adversas</td><td>REACCIONES ADVERSAS

7.1 Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]:
Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

<table>
<tr><td></td><td colspan="5">KEYTRUDA
2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas
n=2799</td></tr>
<tr><td>Reacción Adversa</td><td>Todos los grados (%)</td><td>Grado 2 (%)</td><td>Grado 3 (%)</td><td>Grado 4 (%)</td><td>Grado 5 (%)</td></tr>
<tr><td>Hipotiroidismo*</td><td>8.5</td><td>6.2</td><td>0.1</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Hipertiroidismo</td><td>3.4</td><td>0.8</td><td>0.1</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Neumonitis</td><td>3.4</td><td>1.3</td><td>0.9</td><td>0.3</td><td>0.1</td></tr>
<tr><td>Colitis</td><td>1.7</td><td>0.4</td><td>1.1</td><td><0.1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Insuficiencia Suprarrenal</td><td>0.8</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td><0.1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Hepatitis</td><td>0.7</td><td>0.1</td><td>0.4</td><td><0.1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Hipofisitis</td><td>0.6</td><td>0.2</td><td>0.3</td><td><0.1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Nefritis†</td><td>0.3</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td><0.1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Diabetes Mellitus Tipo 1</td><td>0.2</td><td><0.1</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>0</td></tr>
</table>
* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.
† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue</td></tr>
</table>

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó descontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) descontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.
Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.
Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.
Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.
Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma
La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas
Monoterapia
La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m2 cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE 189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia
Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC y carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación
Cáncer de Cabeza y Cuello
En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales
Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

	sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve porciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5. [Ver Dosis y Administración (2.1) y Advertencias y Precauciones (4)]. 7.2 Experiencia postcomercialización Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica
Interacciones	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o immunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. [Ver Advertencias y Precauciones (4).] Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.
Vía de administración (acorde al estándar de datos)	Vía de administración: Intravenosa
Dosificación y grupo etario	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN General Selección de Pacientes Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1 [ver Estudios Clínicos (9)]. Dosis Recomendada KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es: 200 mg cada 3 semanas ó 400 mg cada 6 semanas Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más [ver Estudios Clínicos (9)].

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o descontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas [ver Advertencias y Precauciones (4)]

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)
* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:
Si la ALT o la AST se incrementan ≥3 veces el LSN pero <10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
Si ALT o AST se incrementan ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

2.2 Pacientes Pediátricos
No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

2.3 Pacientes Geriátricos
No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

	de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población. 2.4 Insuficiencia Renal No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. 2.5 Insuficiencia Hepática No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.			
Dispositivos de dosificación asociados	NA			
Condición de venta	Control especial		Venta con fórmula médica	X
	Venta Libre		Uso Institucional	
Publicaciones	Folio: NA			
Presentación del producto	Folio: 29			

1. MODULO 2: RESÚMENES DE CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

2.1.	**Resumen de calidad**	**Folio**
2.1.1.	Reporte del experto respecto a la caracterización Química, farmacéutica y biológica	193
2.1.2.	Comparabilidad	NA
2.2.	**Resumen de la Información No Clínica**	283
2.2.1.	Resumen de la farmacología	4789
2.2.2.	Resumen escrito de la farmacocinética	4787
2.2.3.	Resumen escrito de la toxicología	4789
2.3.	**Resumen de la Información Clínica**	285
2.3.1.	Resumen de los estudios de farmacología clínica	4731
2.3.2.	Resumen de los métodos analíticas asociados a los estudios biofarmaceuticos	NA
2.3.3.	Resumen de la eficacia clínica	4731
2.3.4.	Visión general de Inmunogenicidad	4787
2.3.5.	Visión general de Eficacia	4731
2.3.6.	Visión general de Seguridad	4731
2.3.7.	Conclusiones y balance riesgo beneficio	NA

2. MODULO 3: CALIDAD

3.1	**Principios activos**	**Folio**
	Información general	
3.1.1.	Fórmula estructural, molecular, masa relativa	309
3.1.2.	Descripción y caracterización del principio activo	310
3.1.3.	Descripción general de las materias primas	328
	Proceso de fabricación del principio activo	
3.1.4.	Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso	317
3.1.5.	Control de los materiales y especificaciones	328
3.1.6.	Pasos críticos del proceso, controles realizados	447
3.1.7.	Validación del proceso de fabricación	453
3.1.8.	Desarrollo del proceso de manufactura del principio activo	493

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

3.1.9.	Elucidación de la estructura	946
3.1.10.	Impurezas	973
3.1.11.	Especificaciones del principio activo	984
3.1.12.	Metodologías analíticas	1110
3.1.13.	Validación de procedimientos analíticos	1167
3.1.14.	Justificación de las especificaciones	1078
3.1.15.	Resultados de consistencia y análisis de lote	988
3.1.16.	Estándares o materiales de referencia	1086
3.1.17.	Sistema de envase cierre	1104
3.1.18.	Estabilidad del principio activo	1201
3.1.19.	Información exclusiva para hemoderivados (información técnica sobre los materiales de partida)	NA
3.2.	**Producto terminado**	**1280**
3.2.1.	Descripción y composición del producto terminado	1284
3.2.2.	Desarrollo farmacéutico y formulación de los ensayos clínicos	1286
	Manufactura del producto terminado	
3.2.3.	Fabricante	1309
3.2.4.	Fórmula del lote	1314
3.2.5.	Formula cuali- cuantitativa	1312
3.2.6.	Descripción del proceso de manufactura	1316
3.2.7.	Control de pasos críticos e intermedios	1320
3.2.8.	Validación y/o evaluación de procesos	1322
3.2.9.	Descripción del sistema de identificación de lotes	1346
	Control de adyuvante, preservativo, estabilizantes y excipientes	
3.2.10.	Especificaciones de calidad	1419
3.2.11.	Procedimientos analíticos	NA
3.2.12.	Validación de los procedimientos analíticos	NA
3.2.13.	Justificación de especificaciones	1487
3.2.14.	Sustancias de origen humano o animal	1427
3.2.15.	Empleo de nuevos adyuvantes, preservativos, estabilizantes y/o excipientes	1429
	Control del producto terminado	
3.2.16.	Especificaciones y fuente que utilizó para el desarrollo de cada metodología analítica (Farmacopeica, mixta o propia, informes técnicos OMS, entre otras).	1448
3.2.17.	Justificación de especificaciones	1487
3.2.18.	Metodologías analíticas Descripción detallada que incluya reactivos, insumos, equipos, estándares, concentraciones, soluciones requeridas y fabricantes de los mismos (si aplica). Pre-tratamiento realizado a las muestras como diluciones, ajustes de pH, inactivación, extracción, separación, etc. (si aplica) Las pruebas con biomodelos incluyen el volumen a inocular por Kg de peso y/o especie y se especifica si el producto se inocula puro o diluido (si aplica).	1561
3.2.19.	Validación y/o verificaciones de metodologías analíticas (farmacopeicos, no farmacopeicos, propios y/o mixtos). En caso de que no se realice validaciones y/o verificaciones, justificación de la no realización de las mismas.	1590
3.2.20.	Resultados de consistencia y análisis de lotes	1452

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

3.2.21.	Determinación y caracterización de impurezas	1497
3.2.22.	Justificación de especificaciones	1487
3.2.23.	Estándares y materiales de referencia	1500
3.2.24.	Sistema envase cierre	1506
3.2.25.	Estudios de estabilidad acelerada y natural (en zona climática IV, excepto los productos que tienen una condición de almacenamiento en refrigeración), avalados por el técnico responsable. Incluir estudios de estabilidad del solvente y del producto reconstituido	1608
	Estudios de estabilidad de excursión	1622
	Validación de la cadena de transporte	1763
3.2.26.	Evaluación de Agentes adventicios	1502
3.2.27.	Instalaciones y Equipos	NA
3.2.28.	Tiene Diluente Si: ____ No: _X___	NA
3.2.29	Si la presentación comercial incluye solvente, debe allegar un formulario adicional con la información técnica exclusiva para el diluyente correspondiente a los puntos 3.2.1. al 3.2.24. que apliquen según el tipo y origen del solvente	NA
3.2.30.	Demostración de la Comparabilidad (si aplica). El ejercicio de comparabilidad debe dar cumplimiento a los lineamientos establecidos en el Decreto 1782 del 2014 (Documento Técnico "Recomendaciones para la evaluación de productos bioterapéuticos similares" adoptado por el Comité de Expertos en Estandarización Biológica de la OMS o la Guía de Comparabilidad una vez entre en vigencia)	NA
3.2.31	Información general de los Dispositivos avalados en el CVL o que cuentan con registro sanitario: Descripción de los materiales, tipo de esterilización, método de desecho, especificaciones de calidad, pruebas de funcionalidad y/o ensamblaje, pruebas de compatibilidad con el producto	NA

3. MÓDULO 4: INFORMES DE LOS ESTUDIOS NO CLÍNICOS / PRECLÍNICOS

	Parámetro	**Folio**
4.1.	Reporte tabulado de los estudios preclínicos	282 4792
	Farmacología	4787
4.2.	Farmacodinamia primaria	NA
4.3.	Farmacodinamia secundaria	NA
4.4.	Seguridad farmacológica	NA
4.5.	Interacciones farmacodinámicas	NA
	Farmacocinética	4787
4.6.	Metodología analítica y validación	NA
4.7.	Absorción	4788
4.8.	Distribución	4788
4.9	Metabolismo	4788
4.10.	Eliminación	4788
4.11.	Interacciones farmacocinéticas	NA
4.12.	Otros estudios	NA
	Toxicología	4789
4.13.	Toxicidad de una sola dosis (en orden de especie y de vía de administración)	NA
4.14.	Toxicidad de dosis repetida	NA
4.15.	Genotoxicidad	NA
4.16.	Carcinogenicidad	NA
4.17.	Toxicidad Reproductiva y del desarrollo	NA
	Otros estudios	NA
4.18.	Antigenicidad	NA
4.19.	Inmunotoxicidad	NA

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

4.20.	Comparabilidad (si aplica)	NA

4. MODULO 5: INFORMES DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

	Estudios	**Folio**
5.1.	Lista tabulada de los estudios clínicos que incluya: fase / título del estudio / resumen del estudio	285 4731
	Reporte de los estudios clínicos	285 4731
5.2.	Reporte de los estudios farmacocinéticos	NA
5.3.	Estudios de biodisponibilidad	NA
5.4.	Estudios de bioequivalencia	NA
5.5.	Estudios de correlación *in vitro – in vivo*	NA
5.6.	Reportes bioanalíticos y métodos bioanalíticos	NA
	Reportes de estudios farmacocinéticos usando biomateriales	NA
5.7.	Estudios de unión a proteínas	NA
5.8.	Estudios de metabolismo hepático e interacciones	NA
5.9.	Reportes de estudios usando otros biomateriales	NA
	Reportes de estudios farmacocinéticos	NA
5.10.	Farmacocinética en voluntarios sanos	NA
5.11.	Farmacocinética en pacientes y estudios de tolerabilidad	NA
5.12.	Factores farmacocinéticos intrínsecos	NA
5.13.	Factores farmacocinéticos extrínsecos	NA
5.14.	Reportes de estudios farmacocinéticos en la población	NA
	Reporte de estudios farmacodinámicos	NA
5.15.	Farmacodinamia en voluntarios sanos Titulo: Resumen:	NA
5.16.	Farmacodinamia en pacientes Titulo: Resumen:	NA
	Estudios de seguridad y eficacia	4745
5.17.	Reportes de estudios clínicos controlados relacionados con la indicación solicitada Titulo: Resumen:	NA
5.18.	Reportes de estudios clínicos no controlados Titulo: Resumen	NA
5.19.	Referencias bibliográficas	NA
5.20.	Comparabilidad (Si aplica)	NA

Información del estudio fase III / estudio pivotal **Título:**	NA
Diseño del estudio clínico	NA
Duración del estudio	NA
Comparador	NA
Número de participantes	NA
Población estudiada (criterios clave de inclusión y de exclusión)	NA
Diseño estadístico de análisis de resultados	NA
Desenlaces primarios y secundarios	NA

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Resultados	NA
Información complementaria	NA
Conclusiones	NA

5. MODULO 6: INFORMACIÓN POSCOMERCIALIZACIÓN

	Resumen	Folio
Información de Seguridad o Alertas	NA	NA
Historial Comercial	KEYTRUDA está registrado y aprobado para al menos 1 indicación oncológica en más de 90 países en todo el mundo, incluidos los EE. UU., la Unión Europea y Japón.	1767
Reportes de experiencia postmercadeo	PSUR INFORME DE ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD PERIÓDICA (PSUR). Intervalo de notificación: 04-SEP-2020 al 03-MAR-2021	1769

Teniendo en cuenta la información consignada previamente, es necesario que se allegue la información acerca del comportamiento pos comercialización del producto en los países donde se han autorizado y/o comercializado. Esta información puede ser presentada como:

- Estudios fase IV y/o
- Resúmenes con análisis de los informes periódicos de seguridad (PBRER, PSUR, otros) En caso de ser una renovación se debe presentar la información pos comercialización en Colombia, consolidada y con el respectivo análisis.

Parámetro a estudiar	Título	Resumen del estudio	Folio
Seguridad	PSUR	El análisis de los datos contenidos en el PSUR respalda la idoneidad del inserto e IPC actual para pembrolizumab en términos de seguridad del producto. El análisis de los datos contenidos en el PSUR respalda la idoneidad del actual Plan Básico de Gestión de Riesgos para pembrolizumab. El examen de los datos contenidos en el PSUR respalda la conclusión de que el balance general riesgo-beneficio de pembrolizumab sigue siendo positivo.	1769

6. MODULO 7: PLAN GESTION DE RIESGO

7.1. Generalidades del medicamento

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
Información sobre el principio activo	**7.1.1** Grupo fármaco-terapéutico según clasificación ATC)	L01XC18	4601
	7.1.2 Mecanismo de acción	Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (mAb) potente y altamente selectivo del isotipo inmunoglobulina G4 (IgG4) / kappa dirigido al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1) y diseñado para bloquear directamente la interacción entre el receptor y sus ligandos, PD-L1 y PD-L2. La vía de la PD-1 representa un importante interruptor de control inmunológico que puede ser activado por las células tumorales para superar la vigilancia inmunitaria activa de las células T.	4601

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Información sobre el medicamento	**7.1.3** Fecha y país de la primera autorización en el mundo (si aplica)	Estados Unidos (EE. UU.) El 04 de septiembre de 2014	1781
	7.1.4 Fecha y país del inicio de la comercialización en el mundo (si aplica)	Estados Unidos (EE. UU.) El 04 de septiembre de 2014	1781
	7.1.5 Nombres comerciales del producto a los cuáles les aplica este PGR (cuántos y cuáles).	1 producto: Keytruda® 100 mg	4601
Información administrativa del PGR:	**7.1.6** Fecha de corte del PGR	26-oct-2020	4586
	7.1.7 PGR inicial o actualización	actualización	4586
	7.1.8 Número de la versión del PGR.	Versión 40.0	4586

7.2. Especificaciones de seguridad: Sinopsis del perfil de seguridad

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
Epidemiología de la(s) patología(s) incluidas en la(s) indicación(es) y población diana.	**7.2.1** Descripción de la incidencia, prevalencia, mortalidad, comorbilidades, población en riesgo.	Más del 80% de los 287,700 casos nuevos anuales de melanoma en el mundo ocurren en Australia, Europa o América del Norte. Aproximadamente el 80-85% de los casos nuevos de cáncer de pulmón 2,093,876 esperados en todo el mundo en 2018 estaban compuestos por NSCLC. El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoide maligna rara de origen de células B que afecta a los ganglios linfáticos y al sistema linfático. El cáncer de vejiga urinaria (CBU) comprende el 90-95% de todos los carcinomas uroteliales; los restantes son cánceres uroteliales del tracto superior. El cáncer de cabeza y cuello (HNC) comprende un grupo heterogéneo de cánceres del tracto aero-digestivo superior, que incluye la cavidad oral, las glándulas salivales, la faringe y la laringe. MSI-H está presente en aproximadamente el 15% de todos los cánceres colorrectales. La incidencia estandarizada por edad de cáncer de riñón (por 100.000) es más alta en América del Norte (10,9) y Europa del Norte (10,0); las tasas son más bajas en África Central (0,87). Más del 77% de los 572.034 nuevos casos de cáncer de esófago diagnosticados en todo el mundo ocurren en Asia. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un subtipo agresivo de cáncer de mama (BC) definido por la ausencia de expresión del receptor de estrógeno y del receptor de progesterona, y por la ausencia de sobreexpresión o amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.	4602
Población no estudiada en ensayos clínicos	**7.2.2** Población no estudiada o poco estudiada (Considerar población pediátrica, adultos mayores, mujeres gestantes o lactantes, pacientes con insuficiencia hepática, renal, con comorbilidades relevantes, con diferente severidad de la enfermedad estudiada, con variaciones genéticas que afecten el estudio)	Se trata de los Criterios de exclusión en estudios clínicos fundamentales dentro del programa de desarrollo; sin embargo ninguno de los criterios de exclusión se consideran información faltante	4675

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
Experiencia post-autorización	**7.2.3** Acciones tomadas por razones de seguridad por las autoridades regulatorias y/o titulares de autorizaciones	Ninguna	NA
	7.2.4 Exposición post autorización	El número estimado de dosis de pembrolizumab distribuidas en todo el mundo desde el lanzamiento del producto hasta el 03-SEP-2020 es 12,769,925. Esto corresponde a 370.740 pacientes-año de tratamiento.	4679
	7.2.5 Uso post autorización en población no estudiada en ensayos clínicos.	Las mujeres embarazadas y en período de lactancia no se incluyeron en el programa de desarrollo clínico. Pacientes con comorbilidades relevantes no fueron incluidos: □ Pacientes con insuficiencia hepática □ Pacientes con insuficiencia renal □ Pacientes con insuficiencia cardiovascular □ Pacientes inmunodeprimidos □ Pacientes con una gravedad de la enfermedad diferente a los criterios de inclusión de los ensayos clínicos Población con diferente origen étnico relevante Subpoblaciones portadoras de polimorfismos genéticos relevantes Estos criterios de exclusión se aplicaron para asegurar que la población en estudio tuviera una función orgánica adecuada para tener una población de pacientes homogénea y evitar posibles variables la interpretación de los datos de seguridad de los estudios	4678
	7.2.6 Errores de medicación.	La evaluación de los datos sobre errores de medicación recibidos para pembrolizumab durante el período de informe no identificó patrones de errores de medicación y / o posibles errores de medicación en el texto que sugieran nuevas preocupaciones de seguridad. MSD continuará monitoreando los informes de errores de medicación en pacientes que reciben pembrolizumab, a través de la farmacovigilancia de rutina.(PSUR)	4695
	7.2.7 Uso fuera de indicación	Se incluyen los reportes recibidos de uso off-label en el PSUR	1769
	7.2.8 Riesgos identificados importantes	Neumonitis inmunomediada: el riesgo de neumonitis, generalmente se puede controlar, se ve compensado por el beneficio potencial dado el desenlace fatal del cáncer no tratado	4681
	7.2.9 Riesgos potenciales importantes	Ninguno	4681
	7.2.10 Información faltante	Ninguna	4681

7.3. Plan de Farmacovigilancia (Actividades de farmacovigilancia proporcionales al riesgo del medicamento)

7.3.1 Riesgo identificado o información faltante	7.3.2 Actividades de rutina y/o adicionales	7.3.3 Objetivo de la actividad de FV de rutina y/o adicional

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Neumonitis inmunomediada	Actividades de rutina: Cuestionario para informes postcomercialización espontáneos de todos los eventos adversos Actividades adicionales de farmacovigilancia: Monitoreo de seguridad en todos los ensayos clínicos en curso patrocinados por la Compañía para pembrolizumab en varios tipos de tumores.	El objetivo de esta medida de minimización de riesgos de rutina es informar a los prescriptores de los riesgos de neumonitis inmunomediada y brindar el asesoramiento adecuado para minimizar el riesgo en la práctica clínica.
NA	NA	NA

7.4. Planes para estudios de eficacia pos-autorización

Módulo	Característica/ Aspecto	Descripción	Folio
7.4.1 Estudios de eficacia pos-autorización	Descripción de los planes o estudios realizados	No hay estudios de eficacia postautorización en curso o propuestos que sean condicionales de la autorización de comercialización.	4697

7.5. Medidas de minimización de riesgos (MMR)

7.5.1 Riesgo identificado o potencial	7.5.2 Actividades de MR de rutina.	7.5.3 Actividades de MR adicionales.	7.5.4 Objetivo de la actividad de MR	7.5.5 Acciones a tomar para analizar la eficacia de las MMR
Neumonitis inmunomediada	El riesgo de la reacción adversa de neumonitis mediada por el sistema inmunitario asociada con el uso de Pembrolizumab se describe en el inserto e IPC y se proporciona el asesoramiento adecuado al prescriptor para minimizar el riesgo.	Ninguna	El objetivo de esta medida de minimización de riesgos de rutina es informar a los prescriptores de los riesgos de neumonitis inmunomediada y brindar el asesoramiento adecuado para minimizar el riesgo en la práctica clínica	NA

7. ETIQUETADO, INSERTO, INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR O SIMILARES

Documento	No. Versión	Folio
Copia o boceto a escala del proyecto de etiquetas del envase y empaque indicando pantones. Artículo 31 (incluir cajas plegadizas, etiquetas del producto y solvente, sticker). Textos ampliados de ser necesario.	NA	4705
Inserto	032021b fecha de revisión 08-JUL-2021	4714
IPP	032021b fecha de revisión 08-JUL-2021	4714
Declaración sucinta	NA	NA
Instructivo de uso	NA	NA

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: _____

No. DOCUMENTO DE IDENTIDAD: ___**21.480.218**_____

NOMBRE LEGIBLE DEL REPRESENTANTE LEGAL O APODERADO: _____**Silvia Gaviria**_____

"El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario - incluido el correo electrónico -, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y 67 s.s. del C.P.A.C.A."
Declaro bajo la gravedad de juramento que la información aportada es verídica, se encuentra actualizada a la fecha, es fiel copia de los documentos que circulan en las instalaciones y reflejan los procesos llevados a cabo en los laboratorios referidos.

Espacio para ser diligenciado exclusivamente por Invima

VoBo. Legal: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

VoBo. Técnico: _____ **Código:** _____ **Fecha:** _____

Notas de la radicación:
Espacio para ser diligenciado exclusivamente por Invima

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

Respetado Usuario:

La Notificación es el medio a través del cual se ponen en conocimiento del interesado los actos de carácter particular. Tiene como finalidad garantizar el conocimiento de las actuaciones administrativas y de su desarrollo de tal forma que se garanticen los principios de publicidad y contradicción

La ley 1437 de 2011 “Por la cual se expide el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo”, en su artículo 56 señala que las autoridades podrán notificar sus actos a través de medios electrónicos, siempre que el administrado haya aceptado este medio de notificación, agregando, que la notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado acceda al acto administrativo, fecha y hora que deberá certificar la administración.

Por otra parte, a través del Decreto 2693 de 2012 "Por el cual se establecen los lineamientos generales de la estrategia de Gobierno en línea de la República de Colombia, se reglamentan parcialmente las Leyes 1341 de 2009 y 1450 de 2011, y se dictan otras disposiciones" se busca el máximo aprovechamiento de las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones, con el fin de contribuir con la construcción de un Estado más eficiente, más transparente y participativo y que preste mejores servicios con la colaboración de toda la sociedad.

Con el propósito de efectivizar este mandato legal y dar cumplimiento a las normativas señaladas, el Invima viene implementando el sistema de notificación electrónica de los actos administrativos, a través del cual se pretende agilizar el trámite de las actuaciones administrativas, prestando de esta manera un mejor y más eficiente servicio a los usuarios, en la medida que no tienen que desplazarse hasta la entidad a conocer las decisiones que se adelantan dentro del trámite.

Términos y condiciones de uso de la notificación electrónica:

Si usted en calidad de usuario suscribe el presente documento aceptando ser notificado a través de correo electrónico, conoce y acepta además las siguientes condiciones de uso:

- Usted suministra a la administración una dirección de correo electrónico (a la cual desea le sean remitidos los correos de notificación), la cual se presume propia y utilizada directamente por usted, por lo que en ningún caso podrá alegar con posterioridad el desconocimiento de los actos notificados por operaciones en el buzón delegadas a terceros.
- El Invima envía a la dirección electrónica suministrada una comunicación mediante la cual remite el acto administrativo adjuntando el documento en formato PDF.
- Los términos de interposición de recursos y de ejecutoria del acto administrativo se empezarán a contar a partir del día siguiente en que el mensaje electrónico haya sido dispuesto en la bandeja de entrada del correo del usuario.

Obligaciones del usuario:

- Revisar continuamente y de manera directa su correo electrónico.
- Informar a la Entidad de forma escrita o por el correo electrónico correccionemail@invima.gov.co del INVIMA, cuando decida cambiar la dirección electrónica registrada, debe indicar el número del radicado y el nuevo correo electrónico. Este requerimiento lo debe solicitar el representante legal o apoderado del mismo.
- Informar de manera inmediata al Instituto cualquier inconveniente relacionado con la recepción o apertura del correo o documento mediante el cual se realiza la notificación electrónica. En tal caso el error o defecto deberá reportarse al correo ayudavirtual@invima.gov.co indicando el inconveniente y reenviando el mensaje de datos remitido por la entidad.

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA
Para ver el documento controlado ingrese a https://www.invima.gov.co/procesos

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

Bogotá, D.C., Julio de 2021

Señores

INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS, INVIMA

COMISIÓN REVISORA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Ciudad

PRODUCTO:	KEYTRUDA® 100 mg
EXPEDIENTE No.:	20085509
REGISTRO SANITARIO:	INVIMA 2017M-0017599
VIGENCIA:	7-mar-22

Asunto: **1. SOLICITUD DE RENOVACIÓN DE MEDICAMENTO BIOTECNOLÓGICO**

2. APROBACION DE ARTES DE CAJA, ETIQUETA - INSERTO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Respetados Señores:

SILVIA GAVIRIA, actuando en calidad de Representante Legal Suplente de **MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.**, representante en Colombia de **MERCK SHARP & DOHME CORP.**, por medio del presente documento, solicito **Aprobación de la Renovación del Registro Sanitario** para el medicamento **KEYTRUDA® 100 mg.**

1. **SOLICITUD DE RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO** del medicamento **KEYTRUDA® 100 mg** cuyo principio activo es Pembrolizumab, con la siguiente información:

PRODUCTO:	**KEYTRUDA® 100 mg**
TIPO DE REGISTRO	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR	MERCK SHARP & DOHME CORP., con domicilio en One Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey, USA.

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

FABRICANTE DEL ACTIVO	BOEHRINGER INGELHEIM (BIB) Pharma GmbH & Co. KG, con domicilio en Birkendorfer Straβe 65 88397 Biberach an der Riss, Alemania. (Fabricante del principio activo: Pembrolizumab)
FABRICANTE Y ENVASADOR DEL PRODUCTO	MSD International GmbH T/A Ireland (CARLOW), con domicilio en Dublin Road, Carlow Co, Carlow, Irlanda (Fabricante del producto terminado: Solución inyectable).
EMPACADORES	MERCK SHARP & DOHME CORP. con domicilio en 4633 Merck Road, Wilson NC, 27893, USA. SCHERING-PLOUGH LABO NV. con domicilio en Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.
ACONDICIONADOR LOCAL	SUPPLA S.A. con domicilio en Km 1 vía la Funzhe costado oriental vía Funza-Cota (Parque Industrial ZOL, Bodega 39), Funza Cundinamarca. SUPPLA S.A. con domicilio en 150 metros delante de la Glorieta de Siberia Vía Cota, CLIS Bodega 55 Cota – Cundinamarca.
IMPORTADOR	MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA SAS, con domicilio en Calle 127A No. 53A-45, Torre 3 Piso 8, Bogotá D.C.
VENTA	Venta bajo fórmula médica
FORMA FARMACÉUTICA	Solución Inyectable

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Intravenosa

PRINCIPIO ACTIVO (DCI) Pembrolizumab

COMPOSICIÓN	Cada 4 mL de solución inyectable contiene 100 mg de Pembrolizumab

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

CONCENTRACIÓN 100 mg / 4 mL (25 mg/mL)

PRESENTACIÓN COMERCIAL Caja plegadiza que contiene 1 vial con 4 mL de solución inyectable.

NORMA FARMACOLÓGICA 6.0.0.0.N10.

INDICACIONES

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), no escamoso metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

NOTA: solicitamos tener en cuenta que actualmente hay en curso varias indicaciones pendientes de aprobación por parte de Comisión Revisora, como son: cáncer Colorrectal (CRC), Linfoma de Hodgkin Clásico (cHL) 2L, cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cáncer de Esófago 1L. Por lo cual al momento de generar el acto administrativo para esta renovación se deben tener en cuenta todas las indicaciones aprobadas, para ser incluidas en el mismo.

CONTRAINDICACIONES KEYTRUDA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones adversas inmunomediadas

En pacientes que recibieron KEYTRUDA han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la descontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoria de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.

Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, descontinuar KEYTRUDA permanentemente.

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

Neumonitis inmunomediada

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis inmunomediada

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmunomediada

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar KEYTRUDA.

Nefritis inmunomediada

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmunomediadas

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA [Ver Reacciones Adversas (7.1).] Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El

C Confidential

hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o descontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o descontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides [ver Dosis y Administración (2.1)].

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA. [Ver Dosis y Administración (2.1).]

Otras reacciones adversas inmunomediadas

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

Reacciones adversas relacionadas con transplantes

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA, en pacientes con antecedentes de transplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del transplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.

Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para CCR

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR avanzado [ver Reacciones Adversas (7.1)]. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos. [Ver Dosis y Administración (2.1) y la información para prescribir de axitinib.]

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA [ver Dosis y Administración (2.1)]. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

VIDA UTIL	24 meses a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Almacenar a una temperatura entre 2°C y 8°C en su empaque original. No congelar. Proteger de la luz. No agitar.

2. SOLICITUD DE APROBACIÓN DE ARTES DE CAJA, ETIQUETA, INSERTO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Anexamos los artes de materiales de empaque (estuche y etiqueta), los cuales cumplen con los requerimientos del artículo 74 de decreto 677 para productos importados, a los que se les actualizará el registro sanitario de Colombia una vez sea renovado por su despacho.

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

Se presenta la Información para prescribir (IPC) e Inserto versión 032021b fecha de revisión 09-jul-2021 (documentos con la misma información y contenido), que corresponde a la información farmacológica más actualizada hasta la fecha. La fecha de revisión se encuentra en la última página del documento.

Solicitamos tener presente que pare este producto estamos solicitando actualizaciones de la información farmacológica de forma frecuente, por lo cual agradecemos tener en cuenta la versión de la información para prescribir e inserto mas recientemente aprobada al momento de emitir la resolución de la renovación del producto.

Con el fin de dar curso a nuestras solicitudes, anexamos la siguiente información exigida de acuerdo con el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2015 y Decreto 2106 de 2019:

CONTENIDO Y ESTRUCTURA DEL DOSSIER

MÓDULO 1

Información General

Información Legal:

- Roles del registro sanitario.

- Autorización del Titular firmada y traducida.

  Autorización del titular MERCK SHARP & DOHME CORP con domicilio en Whitehouse Station, New Jersey, E.E.U.U. a los fabricantes, acondicionadores e importador.

- Certificado de existencia y representación legal del importador Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

- Certificado de existencia y representación legal de Suppla S.A. como acondicionador local, en sus ubicaciones ZOL y CLIS.

- Certificado de marca expedido por la Superintendencia de Industria y comercio, con titular MSD Corp.

Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

- Certificado de Producto Farmacéutico CPP emitido por la EMA, apostillado con traducción oficial y vigente hasta el 13 de noviembre 2021.

- Certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante del principio activo, BOEHRINGER INGELHEIM (BIB), Pharma GmbH & Co. KG (Alemania). Apostillado y con traducción oficial., vigente hasta 23-may-2022.

- Certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y envasador del producto terminado, MSD International GmbH T/A Ireland (CARLOW). Ubicado en Irlanda. Apostillado y con traducción oficial, vigente hasta 06-nov-2023.

- Certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del acondicionador SCHERING-PLOUGH LABO NV., ubicado en Bélgica, apostillado y con traducción oficial. Vigente hasta final de 2021. La agencia europea EMA emitió un documento oficial en cuya sección 2.2 declara que la validez de los certificados BPM será extendida hasta el final de año 2021 debido a las restricciones impuestas por la pandemia COVID. Este documento se anexa inmediatamente después del certificado de BPM.

- Certificado de Producto Farmacéutico CPP emitido por la FDA, apostillado con traducción oficial y vigente hasta el 23-feb-2023. El cual también se anexa como Certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura del acondicionador MERCK SHARP & DOHME CORP, ubicado en Wilson USA.

- Certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de los acondicionadores secundarios: Suppla S.A. ubicación ZOL y Suppla S.A. ubicación CLIS. Se aclara que el sitio Suppla ubicación CLIS funcionará como sitio alternativo y back up en caso de presentarse cualquier inconveniente en el sitio Suppla ubicación ZOL. Las operaciones que efectuará Suppla S.A., en el producto son las contempladas en el contrato de acondicionamiento celebrado entre las partes y adjunto a este dossier.

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

- Contrato de prestación de servicios de centro de distribución y acondicionamiento secundario celebrado entre Merck Sharp and Dohme Colombia S.A.S. y Suppla S.A. Aclaramos que este contrato es válido, siempre que, como lo afirma el Certificado de cámara y comercio, Merck Sharp & Dohme S.A.S. es la nueva razón social del antes conocido como Schering Plough S.A.; adicionalmente, en el Otrosi 1 del contrato, se aclara el cambio de nombre de Schering Plough a Merck Sharp and Dohme. El Producto y los acondicionadores Suppla ubicación Zol y Clis, están incluidos en el otrosí 13 al contrato adjunto.

MÓDULO 2

- Resumen de calidad
- Resumen de información no clínica, clínica, seguridad y eficacia

MÓDULO 3

Información de calidad

Información Técnica del Principio Activo

- Información general del principio activo:
  - Nombre o denominación
  - Formula estructural
  - Descripción y caracterización

- Proceso de fabricación del principio activo
  - Dirección y responsabilidad del fabricante del principio activo
  - Descripción del proceso de fabricación del principio activo
  - Control de materiales del principio activo
  - Materiales de origen humano o animal y certificaciones TSE
  - Control de pasos críticos del proceso del principio activo
  - Validación del proceso de fabricación del principio activo

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

- Desarrollo del proceso de manufactura del principio activo

- Caracterización del principio activo
  - Elucidación de la estructura
  - Impurezas del principio activo

- Control de calidad del principio activo
  - Especificaciones del principio activo
  - Análisis de lotes y certificados de análisis del principio activo
  - Justificación de las especificaciones del principio activo
  - Estándar de referencia del principio activo
  - Certificado de análisis del estándar del principio activo
  - Contenedor: sistema de envase cierre del principio activo

- Metodologías y Validaciones del activo
  - Metodologías de análisis
  - Validación de las metodologías de análisis

- Estabilidad del Principio Activo
  - Estabilidad posterior a la aprobación
  - Informe de estabilidad del principio activo: aclaramos que se presenta información para el fabricante del principio activo actualmente aprobado correspondiente a Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Alemania), y que dicha sección también incluye resultados de otro fabricante correspondiente a FMC, pero se incluyen sólo a modo informativo dado que dicho fabricante no interviene en la cadena de suministro del producto importado a Colombia.
  - Resultados del estudio de estabilidad del principio activo

Información Técnica del Producto Terminado

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

- Información General Producto Terminado
  - Forma farmacéutica y presentación comercial
  - Descripción y composición
  - Desarrollo farmacéutico

- Proceso de fabricación producto terminado
  - Fabricantes y acondicionadores
  - Fórmula cualicuantitativa: expresada por vial (unidad) de acuerdo al artículo 22 del decreto 677, literal c: ¨ *Por unidad, en formas de presentación dosificada, en caso de tabletas, grageas, cápsulas, óvulos, supositorios, inyectables y similares*. ¨
  - Fórmula del lote
  - Descripción del proceso de fabricación
  - Control de pasos críticos del proceso
  - Validación del proceso de fabricación (uniformidad de lotes): en el cual se evidencia la uniformidad intra-lotes e inter-lotes durante la fabricación del producto.
  - Numeración de lotes

- Control de calidad de excipientes del producto terminado
  - Especificaciones del principio activo
  - Especificaciones de excipientes
  - Excipientes de origen humano o animal
  - Excipientes nuevos
  - Certificado de análisis de materias primas

- Control de calidad producto terminado
  - Especificaciones del producto terminado
  - Análisis de lotes
  - Certificados de análisis del producto terminado
  - Justificación de las especificaciones
  - Caracterización de impurezas

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

- Estándar de referencia
- Evaluación de agentes adventicios

- Contenedor: sistema de envase cierre
  - Especificaciones sistema de envase cierre: se incluye la información correspondiente al material de envase aprobado a la fecha, así como la información del nuevo tapón de bromobutilo (el actual es de clorobutilo) solicitado bajo radicado 20211103656.
  - Certificado de análisis del sistema de envase cierre

- Metodologías de análisis y validaciones
  - Metodologías de análisis: las metodologías de análisis presentadas son las aplicables actualmente para el producto, independientemente de la fecha mostrada en cada validación.
  - Validaciones de las metodologías de análisis: las validaciones de las metodologías de análisis presentadas son las vigentes actualmente, independientemente de la fecha mostrada en cada validación.

- Estabilidad del producto terminado
  - Estabilidad posterior a la aprobación
  - Resultados del estudio de estabilidad y lotes del programa anual de estabilidad: se presentan resultados de múltiples lotes del producto hasta fin de vida útil, incluyendo estabilidad on-going que demuestra que anualmente se colocan lotes de producto para monitorear la estabilidad. Estos estudios fueron realizados con el material de envase actualmente aprobado.

    Aclaramos que adicionalmente se presentan lotes que incluyen las condiciones de envase recientemente aprobadas de acuerdo con la resolución 2021023717, así como lotes que demuestran la estabilidad para el nuevo tapón de bromobutilo (el actual es de clorobutilo) cuya aprobación se solicitó bajo radicado 20211103656.
  - Estabilidad y compatibilidad post-dilución
  - Validación de la cadena de transporte

C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

MÓDULO 4 Y 5

- Información No Clínica y Clínica: Para la información No clínica y clínica dirigirse al Módulo 2 de resumen de Eficacia y Seguridad y también al inserto e información para prescribir (IPC), que contiene el resumen de la información clínica y no clínica en el Módulo 7.

MÓDULO 6

- Información Post-comercialización: PSUR

MÓDULO 7

- RMP
- Artes
    - Arte de caja
    - Arte de etiqueta
    - Inserto e Información Para Prescribir (IPC): se presenta el inserto e IPC versión 032021b fecha de revisión 08-JUL-2021. Aclaramos que el inserto e información para prescribir corresponden al mismo documento con la misma información y la fecha de revisión se encuentra en la última página del documento.

      El inserto e IPC presentados en este dossier corresponden al documento más actualizado acorde a los conceptos de Comisión Revisora publicados a la fecha, dado que hay en curso múltiples solicitudes de ampliación de indicaciones en evaluación por parte de la SEMNNIMB, por lo cual solicitamos amablemente tener en cuenta el inserto e IPC que esté recientemente aprobado por Comisión Revisora al momento de emitir el acto administrativo de esta renovación, con el fin de garantizar que se apruebe la información farmacológica más actualizada y aprobada por la Sala, para el producto.

      Este documento contiene el resumen de la información no clínica y clínica solicitados en el Módulo 4 y 5.

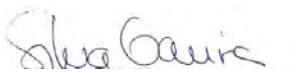
C Confidential

MSD
INVENTING FOR LIFE
Calle 127A No 53A-45 Torre 3 Piso 8
Bogotá, D.C. Colombia
PBX 571- 592 4400
msd.com

Resaltamos nuevamente que actualmente hay en curso varias indicaciones pendientes de aprobación por parte de Comisión Revisora, como son: cáncer Colorrectal (CRC), Linfoma de Hodgkin Clásico (cHL) 2L, cáncer de mama triple negativo (TNBC) y cáncer de Esófago 1L, así mismo dichas solicitaudes modifican la información farmacológica del producto de otras secciones como dosificación, advertencias y precauciones y reacciones adversas. Por lo cual al momento de generar el acto administrativo para esta renovación solicitamos tener en cuenta todas las indicaciones y la información farmacológica recientemente aprobado por Comisión Revisora al momento de emitir el acto administrativo de esta renovación, y garantizar se apruebe la información más actualizada para el producto.

Agradecemos atentamente su atención y quedamos atentos a cualquier solicitud adicional.

Atentamente,



SILVIA GAVIRIA
C.C. No. 21.480.218
Q.F. Directora de Asuntos Regulatorios
Representante Legal Suplente

La información contenida en este dossier es de propiedad de Merck Sharp and Dohme Corp y es confidencial. No se permite su divulgación o reproducción total o parcial sin autorización escrita de la compañía.

C Confidential

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

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20085509 **RADICACIÓN:** 20211150341 **FECHA**: 30/07/2021

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017006705 del 20 de febrero de 2017, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No INVIMA 2017M-0017599 al producto KEYTRUDA® 100 mg, en la modalidad IMPORTAR y VENDER, a favor de MERCK SHARP & DOHME CORP con domicilio en ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Que mediante escrito radicado No. 20211150341 del 30 de julio de 2021, la señora Silvia Gaviria, actuando en calidad de representante legal de la sociedad MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S., presentó solicitud de Renovación del Registro Sanitario para el producto KEYTRUDA® 100 mg, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Inserto e IPP Versión 022022 fecha de revisión 12-septiembre-2022 allegado mediante radicado No. 20221215986

Que mediante escrito radicado No. 20211153153 del 04 de agosto de 2021, el interesado allego adjunto el formulario en Word ASS-RSA-FM110 acorde a la guía ASS-RSA-GU063 de la Sala Especializada de Medicamentos.

Que mediante Auto No. 2022005499 del 08 de julio de 2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: Información de calidad referente a estudios de estabilidad de la solucion para infusión, análisis estadístico de los lotes presentados en los estudios de estabilidad del producto terminado, estudios de estabilidad de excursiones, validación de la cadena de frio, información plantas de fabricacion de la sustancia activa y producto terminado.

Que mediante escrito radicado No. 20221215986 del 19 de septiembre de 2022, el interesado allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante escrito radicado No. 20231043240 del 23 de febrero de 2023, el interesado allegó Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) emitido por la FDA apostillado, vigente y traducido.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

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

Que el artículo 5 del Decreto 1474 de 2023, modificó el artículo 5 del Decreto 2086 de 2010, el cual indica:

> *"De la expedición y vigencia del registro sanitario de medicamentos. La vigencia de los registros sanitarios de medicamentos será indefinida.*
>
> *Los registros sanitarios expedidos por Invima o la autoridad delegada, se harán a través de acto administrativo, contra el cual procederán los recursos en los términos y condiciones establecidos en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo - CPACA.*
>
> *El otorgamiento de la vigencia indefinida no impide que el Invima o la autoridad correspondiente, en ejercicio de las funciones de inspección, vigilancia y control, adopte las medidas necesarias al encontrar un incumplimiento de las normas técnicas que regulan la materia o identificar que existe un riesgo sanitario asociado a la farmacovigilancia durante el uso del medicamento.*
>
> *Para aquellos medicamentos que a la fecha de expedición de este decreto ya cuenten con registro vigente, su duración pasará a ser indefinida, siempre y cuando mantengan las condiciones previamente aprobadas en el registro vigente.*
>
> *Las solicitudes de modificación que hagan parte de los trámites de renovación en curso a la fecha de entrada en vigencia de este Decreto, pasarán a ser tratadas en los términos del Decreto 334 de 2022."*

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

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

Que teniendo en cuenta que la solicitud de renovación del registro sanitario radicada mediante escrito No. 20211150341 del 30/07/2021 contiene modificaciones e incluye la transición normativa a los requisitos establecidos en el Decreto 1782 de 2014, es procedente continuar con la evaluación del radicado y pronunciarse respecto a dichos cambios en los términos del Decreto 334 de 2022.

Que el cumplimiento de los requisitos establecidos en el Decreto 1782 de 2014 conlleva a una actualización de varias secciones del CTD, las cuales se aprobarán en el presente acto administrativo.

Que el Artículo No. 19 del Decreto 1782 de 2014 establece la nomenclatura del registro sanitario de medicamentos biológicos que hayan sido evaluados con base a dicha norma, por lo tanto, se procederá a la actualización de dicha nomenclatura en la parte resolutiva del presente acto administrativo.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 10 de 2023, numeral 3.6.6, recomendó continuar con el proceso de evaluación de transición normativa al Decreto 1782 de 2014 para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto, así como también aprobar la información farmacológica.

Que mediante Certificado de Producto Farmacéutico No. 8QCB-G64E, vigente hasta 07 de octubre de 2024, por medio del cual se avala el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura de los siguientes laboratorios:

- BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG ubicado en Birkendorfer Straße 65 88397 Biberach an der Riss- ALEMANIA se encuentra autorizado en la fabricación de productos biotecnológicos (anticuerpos monoclonales).
- MSD INTERNATIONAL GmbH T/A Ireland (CARLOW), ubicado en Dublin Road, Carlow Co, Carlow-IRLANDA se encuentra autorizado en la fabricación de medicamentos estériles preparados asépticamente en la forma farmacéutica líquidos de pequeño volumen de tipo biológico (biotecnológico).
- MERCK SHARP & DHOME CORP ubicado en 4633 Merck Road, Wilson NC, 27893-USA se encuentra autorizado en el acondicionamiento secundario.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. BE/GMP/2018/125 expedido por la autoridad AGENCIA FEDERAL DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS-BELGICA, avala que el establecimiento SCHERING PLOUGH LABO NV ubicado en Industriepark 30, B2220 Heist-op-den-Berg-BÉLGICA, se encuentra autorizado en el acondicionamiento secundario de medicamentos, documento vigente hasta el 19/09/2021.

No obstante, de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, se extiende su vigencia automáticamente hasta Diciembre del 2024, debido a las restricciones causadas por la pandemia del COVID-19.

Que mediante Resolución No. 2021011227 del 06/04/2021 el establecimiento SUPPLA S.A. ubicado en el Kilómetro 1, vía la Funzhe costado oriental vía Funza-Cota, Parque Industrial ZOL, Bodega 39, del municipio de Funza – Cundinamarca, se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles, con base en principios activos que requieren áreas especiales de manufactura, que requieren y no requieren cadena de frío en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 31/03/2024.

Que mediante Resolución No. 2023006299 del 20/02/2023 el establecimiento SUPPLA S.A. ubicado en 150 metros delante de la Glorieta de Siberia Vía Cota, CLIS Bodegas 53, 54, 55, 56 y 57 Cota- Cundinamarca, se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles, con base en principios activos que requieren áreas especiales de manufactura, que requieren y no requieren cadena de frío en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 22/03/2026.

Que los artes de material de envase y empaque (Etiqueta y Caja Plegadiza) allegados mediante radicado No. 20211150341 del 30/07/2021 a folios 4711-4712 y 4707-4709 en su orden, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto e Información para prescribir versión 022022 fecha de revisión 12-septiembre-2022 allegado mediante radicado de respuesta de auto No. 20221215986 del 19/09/2022 a folios 194 al 266 en su orden, se ajusta con lo requerido por este despacho y con la información farmacológica conceptuada en el Acta No. 10 del 2023 numeral 3.6.6.

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

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca KEYTRUDA ®, cuyo titular es la sociedad MERCK SHARP AND DOHME CORP, esta marca es de carácter nominativa y se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 (preparaciones farmacéuticas), con vigencia hasta 30/11/2031.

Que a la fecha no se cuenta con la asignación del código IUM asociado a las presentaciones comerciales aprobadas. Por lo tanto, el interesado adquiere el compromiso de informarlo a este despacho una vez sea asignado, para incluirlo en la base de datos del Instituto.

Que en conformidad con el Artículo 23 del Decreto 334 de 2022, los medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos, homeopáticos y productos fitoterapéuticos a los cuales se les haya aprobado la Renovación del registro sanitario podrán agotar las existencias de producto con el número del registro sanitario inicialmente asignado, hasta la vida útil del mismo aprobada por el Invima *sin tener que solicitar autorización de agotamiento*. Así mismo, *podrán agotar el material de empaque existente con el número del registro sanitario inicialmente asignado, hasta finalizar inventario sin tener que solicitar autorización de agotamiento*. *(subrayado y cursiva fuera del texto).*

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Expediente Completo.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado conforme a lo establecido en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y el Decreto 334 de 2022. En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2017006705 del 20 de febrero de 2017, en la cual el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017599 al producto KEYTRUDA® 100 mg, en la modalidad IMPORTAR y VENDER, en el sentido de **APROBAR**:

1. La actualización del número del Registro Sanitario **DE:** INVIMA 2017M-0017599 **A:** INVIMA 2017MBT-0017599
2. Ruta de estudio: Expediente Completo**.**
3. La actualización de las secciones del CTD impactadas por el cambio normativo al Decreto 1782 de 2014 de acuerdo con la información técnica allegada mediante el escrito No. 20211150341 del 30/07/2021 y sus radicados complementarios.
4. Los artes de material de envase y empaque (Etiqueta y Caja Plegadiza) allegados mediante radicado No. 20211150341 del 30/07/2021 a folios 4711-4712 y 4707-4709 en su orden, en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.
5. el Inserto e Informacion para prescribir versión 022022 fecha de revisión 12-septiembre-2022 allegado mediante radicado de respuesta de auto No. 20221215986 del 19/09/2022 a folios 194 al 266 en su orden, los cuales se ajustan con lo requerido por este despacho y con la información farmacológica conceptuada en el Acta No. 10 del 2023 numeral 3.6.6.
6. El plan gestión de riesgo (PGR) versión 4 del producto KEYTRUDA®, allegado mediante radicado No. 20211150341 del 30/07/2021 (folios 4601). Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

7. La actualización de algunos de los roles establecidos del producto, los cuales en adelante corresponden a:

TITULAR:	MERCK SHARP & DHOME CORP ubicado en One Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey-USA.
IMPORTADOR:	MERCK SHARP & DHOME COLOMBIA S.A.S. ubicado en Calle 127A No. 53A-45, Torre 3 Piso 8, en BOGOTÁ D.C.
FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA:	BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG, ubicado en Birkendorfer Straße 65 88397 Biberach an der Riss- ALEMANIA.
FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO:	MSD INTERNATIONAL GmbH T/A Ireland (CARLOW), ubicado en Dublin Road, Carlow Co, Carlow-IRLANDA
ACONDICIONADOR(ES)	

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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

SECUNDARIOS:

MERCK SHARP & DHOME CORP ubicado en 4633 Merck Road, Wilson NC, 27893-USA
SCHERING PLOUGH LABO NV ubicado en Industriepark 30, B2220 Heist-op-den-Berg-BÉLGICA
SUPPLA S.A. ubicado en Km 1 vía la Funzhe costado oriental vía Funza-Cota (Parque Industrial ZOL, Bodega 39), FUNZA CUNDINAMARCA.
SUPPLA S.A. con domicilio en 150 metros delante de la Glorieta de Siberia Vía Cota, CLIS Bodegas 53, 54, 55, 56 y 57 Cota- CUNDINAMARCA.

ARTÍCULO SEGUNDO: CONFIRMAR la información farmacológica conceptuada por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.6.6.:

INDICACIONES:

- Melanoma:

KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

- Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.
KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.
KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.
KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ≥1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

- Cáncer de Cabeza y Cuello:

KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada. KEYTRUDA®, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥1] determinado por una prueba validada.

- Linfoma de Hodgkin Clásico:

KEYTRUDA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento. - - Carcinoma Urotelial:

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

- Cáncer Esofágico:
Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10. KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

- Cáncer Colorrectal
KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR). - Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 1

- Carcinoma de células renales

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

- Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥10] según lo determinado por una prueba validada.

CONTRAINDICACIONES: KEYTRUDA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Reacciones adversas inmunomediadas:
En pacientes que recibieron KEYTRUDA® han ocurrido reacciones adversas inmunomediadas, incluyendo casos graves y fatales. Las reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir después de la descontinuación del tratamiento. En los estudios clínicos, la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas fueron reversibles y manejadas con interrupciones de KEYTRUDA®, administración de corticosteroides y/o con tratamiento de apoyo. Pueden ocurrir simultáneamente reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal.
Cuando se sospechan reacciones adversas inmunomediadas, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA® y considerar la administración de corticosteroides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticosteroides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas inmunomediadas no pudieron ser controladas con el uso de corticosteroides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA® si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menor después de la disminución gradual de corticosteroides. Si ocurre otro episodio de reacción adversa grave, descontinuar KEYTRUDA® permanentemente.
Neumonitis inmunomediada:

Se ha reportado neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos de Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA® en neumonitis grave (Grado 3), que amenace la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis inmunomediada:

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis grave (Grado 3) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de colitis que amenace la vida (Grado 4).

Hepatitis inmunomediada:

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticosteroides (dosis inicial de prednisona 0.5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, suspender o descontinuar KEYTRUDA®.

Nefritis inmunomediada:

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de prednisona de 1-2 mg/Kg/día o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA® en caso de nefritis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente KEYTRUDA® en caso de nefritis grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Endocrinopatías inmunomediadas:

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA®. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otro reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal moderadas (Grado 2), suspender o descontinuar KEYTRUDA® por hipofisitis o insuficiencia suprarrenal graves (Grado 3) o que amenacen la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA® en casos de hiperglucemia grave, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA® y pueden

ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado con base en la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides. El hipertiroidismo se puede manejar sintomáticamente. Suspender o descontinuar KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA® en pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenace la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas graves:

Se han reportado reacciones cutáneas graves inmunomediadas en pacientes tratados con KEYTRUDA®. Monitorear a los pacientes con sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o descontinuar permanentemente KEYTRUDA® y administrar corticosteroides.

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y de necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA®. En caso de signos o síntomas de SJS o TEN, suspender KEYTRUDA® y dirigir al paciente a una atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, descontinuar permanentemente KEYTRUDA®.

Otras reacciones adversas inmunomediadas:

En menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010 se reportaron las siguientes reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas adicionales: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación), mielitis, y vasculitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA® o en el uso postcomercialización se ha reportado: miocarditis y colangitis esclerosante.

En estudios clínicos o en el uso posterior a la comercialización, se han reportado casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron graves.

Reacciones adversas relacionadas con trasplantes:

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto postcomercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA®. El tratamiento con KEYTRUDA® puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considerar el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.
Se ha reportado enfermedad del injerto contra huésped aguda (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal después del tratamiento con KEYTRUDA®, en pacientes con antecedentes de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD después del tratamiento con KEYTRUDA®. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA® versus el riesgo de una posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénico.
Elevación de enzimas hepáticas cuando KEYTRUDA® se administra en combinación con axitinib para CCR
Cuando se administra con axitinib, se han reportado frecuencias mayores a las esperadas de elevaciones de ALT y AST Grados 3 y 4 en pacientes con CCR

avanzado. Monitorear las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considerar un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación al que se hace cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos estudios clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA® a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no están indicados los anticuerpos bloqueadores de PD-1 o PD-L1, resultó en un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los estudios clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se han reportado reacciones de infusión graves, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA® en KEYNOTE001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones graves a la infusión, suspender la infusión y descontinuar permanentemente KEYTRUDA®. Los pacientes con reacciones leves o moderadas a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA® con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

REACCIONES ADVERSAS: Experiencia en los estudios clínicos

La seguridad de KEYTRUDA® se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA® fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA®. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas: Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA®.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

	KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis†	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis‡	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.
† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.
‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la

duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la descontinuación de KEYTRUDA® en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA® en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó descontinuación de KEYTRUDA® en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) descontinuó KEYTRUDA® debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA® en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.
Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA® en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.
Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA® en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.
Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la descontinuación de KEYTRUDA® en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.
Otros eventos adversos
Melanoma
La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.
Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3* (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3* (%)**
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA® a una dosis de 2 mg/Kg

en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3- 4]) (KEYNOTE-002)

	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado:

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas:

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA® en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE010)

	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m^2 cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA®, pemetrexed y quimoterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE- 407

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

fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	**Todos los Grados* (%)**	**Grado 3-4 (%)**	**Todos los Grados (%)**	**Grado 3-4 (%)**
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer:
Monoterapia
Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.
Terapia de Combinación
Cáncer de Cabeza y Cuello:
En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA® más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia ≥2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).
Cáncer de cérvix
En pacientes con cáncer de cérvix que reciben KEYTRUDA® más quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y carboplatino) con o sin bevacizumab, las reacciones adversas que ocurren con una mayor incidencia (≥2%) de Grados 3-5 de gravedad para KEYTRUDA® más quimioterapia con o sin bevacizumab en comparación con placebo más quimioterapia con o sin bevacizumab fueron: anemia (30% vs.27%), neutropenia (12% vs.10%), trombocitopenia (8% vs. 5%), astenia (3.6% vs. 1.6%).
Cáncer Esofágico:
En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (≥2%) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).
Carcinoma de Células Renales:
Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA® y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA® en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de Mama Triple Negativo:

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia ≥5%) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia postcomercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA®. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfohistiocitosis hemofagocítica

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con KEYTRUDA®. Debido a que pembrolizumab es eliminado de la circulación a través de catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas.

Se debe evitar el uso de corticosteroides sistémicos o immunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA® debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA®. Sin embargo, los corticosteroides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA® para el tratamiento de reacciones adversas inmunomediadas. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA® se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO:

General

Selección de Pacientes:

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PDL1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada: KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es: • 200 mg cada 3 semanas ó • 400 mg cada 6 semanas
Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.
Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.
Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable.
Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.
Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o descontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente

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

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

• Si la ALT o la AST se incrementan ≥3 veces el LSN pero <10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

• Si ALT o AST ≥10 veces el LSN o >3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

• Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

• Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente. • Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.

• Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.

• Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.

• No congelar la solución para infusión.

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

RESOLUCIÓN No. 2024013159 DE 22 de Marzo de 2024
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, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Decreto 1474 de 2023 y Ley 1437 de 2011.

• El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
• Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
• No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
• Desechar cualquier porción no utilizada del vial.
Pacientes Pediátricos
No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.
Pacientes Geriátricos
No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población. Insuficiencia Renal
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.
Insuficiencia Hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

FORMA FARMACEUTICA: Solución Inyectable
VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa
NORMA FARMACOLOGICA: 6.0.0.0.N10

ARTÍCULO TERCERO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, al representante legal y/o apoderado del titular del Registro Sanitario del contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico(E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo Ley 1437 de 2011.

ARTICULO CUARTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. el 22 de marzo de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUÑOZ
DIRECTOR TÉCNICO(E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS