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

RESOLUCIÓN No. 2018056150 DE 21 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2017023027 del 06 de Junio de 2017, el INVIMA concede la aprobación de la Evaluación Farmacológica y la protección de la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002, para el producto CYRAMZA® RAMUCIRUMAB 10mg/mL, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora, en Acta No. 06 de 2017 numeral 3.8.3.

Que mediante Resolución No. 2017050778 del 28/11/2017, el INVIMA corrige la Resolución No. 2017023027 del 06 de Junio de 2017 en su artículo segundo, en cuanto a probar la información farmacológica contenida en el inserto CDS10FEB15 PTC v. 3.0, allegado mediante radicado 2016081171 del 17/06/2016, acorde a lo conceptuado en el Acta No. 06 numeral 3.8.3 del 2017.

Que mediante escrito No. 2017092616 del 30/06/2017, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, solicitó concesión del Registro Sanitario para el producto CYRAMZA®, en la modalidad importar y vender, a favor de Eli Lilly And Company con domicilio en Estados Unidos de América.

Que mediante escrito No. 2017115545 del 14/08/2017, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, allegó como anexo al expediente certificado de BPM de la planta de manufactura Eli Lilly Kinsale Limited, antes denominado Eli Lilly S.A – Irish Branch con domicilio en Dunderrow Kinsale, Co. Cork, Ireland.

Que mediante escrito No. 2017143039 del 03/10/2017, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, solicitó como anexo al expediente la aprobación del acondicionador local secundario SUPPLA S.A ubicado en Cota – Cundinamarca. Adicionalmente se presenta una descripción resumida de la estimación del límite de variación permitido en la potencia del IFA Ramucirumab, especificaciones del material de envase de producto terminado y especificaciones del proceso de manufactura.

Que mediante escrito No. 2017146352 del 09/12/2017, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, allegó como anexo al expediente las calificaciones de transporte de producto terminado.

Que mediante escrito No. 20181055745 del 22/03/2018, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, allegó como anexo al expediente informe de validación de la cadena de transporte de principio activo y producto terminado, y solicita el inserto CDS10FEB15 PTC v4.0(19JUN17).

Que mediante escrito No.20181157909 del 08/08/2018, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, solicitó como anexo al expediente exclusión del acondicionador ALMAVIVA S.A.

Que mediante Auto No. 2018010107 del 27/08/2018, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió: BPM de los fabricantes de la sustancia activa, envase de la sustancia activa, estabilidad de producto terminado, artes de material de envase y empaque e inserto.

Que mediante escrito No. 20181185182 del 11/09/2018, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc dio respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante escrito No. 20181199830 del 28/09/2018, la señora Rubby Aristizabal actuando en calidad de apoderada de Eli Lilly Interamerica Inc, allegó como anexo al expediente certificado de inspección del fabricante de la sustancia activa: Imclone Systems LLC y los artes del producto en referencia.

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

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

RESOLUCIÓN No. 2018056150 DE 21 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado inicial No. 2017092616 del 30/06/2017, respuesta de Auto No. 20181185182 del 11/09/2018, anexos No. 2017115545 del 14/08/2017, No. 2017143039 del 03/10/2017, No. 2017146352 del 09/12/2017, No. 20181055745 del 22/03/2018, No. 20181157909 del 08/08/2018 y No. 20181199830 del 28/09/2018, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biologicos, una vez evaluada la información no divulgada, el esfuerzo considerable y la pertinencia de ser Ramucirumab una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002; aprueba la protección de la información no divulgada para el producto CYRAMZA®, en el Artículo segundo de la Resolución No. 2017023027 del 06 de Junio de 2017, por la cual se concede la evaluación farmacológica.

Que los artes de material de envase y empaque para las presentaciones solicitadas, allegados mediante anexo No. 20181199830 del 28/09/2018 para las presentaciones comerciales como muestras medicas; cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 72, 74 y 76 del Decreto 677 de 1995.

Que el Inserto CDS10FEB15 PTC versión 5.0(07SEP18) presentado en la respuesta Auto con radicado No. 20181185182 del 11/09/2018, en esencia corresponde a la misma información farmacológica del inserto con versión 3.0(13JUN16), recomendado por los comisionados en Acta No. 06 numeral 3.8.3 del 2017 y acogido mediante resolución No. 2017050778 del 28/11/2017. Además, la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que mediante certificado de conformidad No. 17308/m12189 del 09/06/2017, la autoridad regulatoria de productos de salud de Irlanda (HPRA), avala que ELI LILLY KINSALE LIMITED ubicado en DUNDERROW, KINSALE, CO. CORK IRLANDA, al momento de la inspección sus instalaciones y operaciones están conformes a las BPM para manufacturar ingredientes farmacéuticos activos por biotecnología, documento vigente hasta el 05/02/2019.

Que mediante certificado de producto farmacéutico No. 8JGD-3JAW del 01/05/2017, la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU (FDA), avala que IMCLONE SYSTEMS LLC con domicilio en 33 imClone Drive, Branchburg, Nueva Jersey 08876 – Estados Unidos de América, al momento de la inspección sus instalaciones y operaciones están conformes a las BPM recomendadas por la OMS, para manufacturar el principio activo Ramucirumab, documento vigente hasta el 30/04/2019.

Que mediante certificado de producto farmacéutico No. 8JGD-3JAW del 01/05/2017, la Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU (FDA), avala que ELI LILLY & COMPANY ubicado en LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA. 46285 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, al momento de la inspección sus instalaciones y operaciones están conformes a las BPM recomendadas por la OMS, para manufacturar productos biotecnológicos, documento vigente hasta el 30/04/2019.

Que mediante Resolución No. 2016012903 del 18/04/2016, el INVIMA certifica el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura a SUPPLA S.A ubicado a 150 METROS DELANTE DE LA GLORIETA DE SIBERIA VIA COTA, PARQUE INDUSTRIAL CLIS, BODEGA 55, para el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles tipo biológicos, documento vigente hasta el 14/06/2019.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010; la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10; las Resoluciones No. 2017023027 del 06 de Junio de 2017 y No. 2017050778 del 28/11/2017; y la documentación allegada por la interesada previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

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

GP-202-1 SC7341-1 CO-SC78-48-1

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

RESOLUCIÓN No. 2018056150 DE 21 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO.- Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	CYRAMZA®
IUM SEGUNDO NIVEL:	1E1007191000
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2018M-0018666
TIPO DE REGISTRO:	Importar y Vender
TITULAR:	ELI LILLY & COMPANY con domicilio en Indiana - Estados Unidos (USA)
FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA:	ELI LILLY KINSALE LIMITED con domicilio en DUNDERROW, KINSALE, CO. CORK IRLANDA,; IMCLONE SYSTEMS LLC con domicilio en 33 imClone Drive, Branchburg, Nueva Jersey 08876 – Estados Unidos de América
FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO:	ELI LILLY & COMPANY con domicilio en LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA. 46285 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
IMPORTADOR:	ELI LILLY INTERAMERICA INC con domicilio en la Transversal 18 No 96 – 41 Piso 6 de Bogotá - D.C.
ACONDICIONADOR:	SUPPLA S.A con domicilio en Cota – Cundinamarca
CONDICIÓN DE VENTA:	Con Formula Facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Solución concentrada para infusión
VIA ADMINISTRACIÓN:	Intravenosa
PRINCIPIO ACTIVO:	Cada mL de solución contiene 10 mg de RAMUCIRUMAB
IUM -PRESENTACION:	1R1017491000100 - Muestra Médica: Caja con un (1) vial por 10 mL de vidrio tipo I, con tapón elastomérico de clorobutilo. 1R1017491000101 - Caja con un (1) vial por 10 mL de vidrio tipo I, con tapón elastomérico de clorobutilo 1R1017491000102 – Muestra médica: Caja con un (1) vial por 50 mL de vidrio tipo I, con tapón elastomérico de clorobutilo 1R1017491000103 - Caja con un (1) vial por 50 mL de vidrio tipo I, con tapón elastomérico de clorobutilo
INDICACIONES:	Cyramza®, en combinación con paclitaxel el cual está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un eastern cooperative oncology group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 ó 1
CONTRAINDICACIONES:	El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	**Hemorragia:** Cyramza® aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el Estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza® y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza® más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel. En los Estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINEs); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza® que reciben AINEs. En el Estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza® más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico

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

con AINEs u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral fueron excluidos
del Estudio 3; por lo tanto se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes. En el Estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza® más Folfiri y del 1,7% para placebo más Folfiri.
Interrumpir en forma permanente Cyramza® en pacientes que experimenten sangrado grave.

Eventos Tromboembólicos Arteriales:
Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAs) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza® como monoterapia por cáncer gástrico en el Estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión:
Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza® como monoterapia (8%) en comparación con placebo (3%), en pacientes que recibían Cyramza® más paclitaxel (15%) en comparación con placebo más paclitaxel (3%), en pacientes que recibían Cyramza® más docetaxel (6%) en comparación con placebo más docetaxel (2%) y en pacientes que recibían Cyramza® más Folfiri (11%) en comparación con placebo más Folfiri (3%).
Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza®. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.
Suspender temporalmente la administración de Cyramza® en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza® en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda controlarse con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión:
Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza®, se observaron RRPs en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves.
La mayoría de las RRPs en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza®. Los síntomas de RRPs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.
Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRPs en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza® en el caso de RRPs de Grado 3 o 4.

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

GP-202-1 SC7541-1 CO-SC73-47-1

Perforaciones Gastrointestinales:
Cyramza® es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. Cuatro de 570 pacientes (0,7%) que recibieron Cyramza® como monoterapia en estudios clínicos tuvieron perforación gastrointestinal. En el Estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza® más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el Estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza® más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el Estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza® más Folfiri y 0,6% para placebo más Folfiri. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza® en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la Cicatrización de Heridas:
El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza® en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza®, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza® en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.
Suspender la administración de Cyramza® antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza® hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro Clínico en Pacientes con Cirrosis Child- Pugh B o C:
Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorrenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían Cyramza® como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza® en pacientes con cirrosis Child- Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza®. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza® en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo Síndrome Nefrótico:
En el Estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri en comparación con pacientes que recibieron placebo más Folfiri. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más Folfiri.
Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza®.
Suspender Cyramza® para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza® a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína

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

GP-202-1 SC7341-1 CO-SC79-48-1

urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza® para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción Tiroidea:
Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza®. En el Estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza® más Folfiri y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más Folfiri.

Toxicidad Embriofetal:
Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Uso en poblaciones específicas:
Embarazo:
Resumen de riesgos: Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el Receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza® en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Datos en animales:
No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto- placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

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

Lactancia:
Resumen de riesgos: No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza®.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:
Anticoncepción:
Mujeres:
Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza® puede causar daño fetal.
Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza® y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza®.

Infertilidad:
Mujeres:
Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza® puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza® en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso en ancianos:
De los 563 pacientes tratados con Cyramza® en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el Estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza® más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza® más FOLFIRI en el Estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

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

GP-203-1 SC7541-1 CO-SC79-48-1

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

RESOLUCIÓN No. 2018056150 DE 21 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

Insuficiencia renal:
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática:
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza® como monoterapia.

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.
OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas 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 las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995. Las presentaciones comerciales aprobadas en el Registro Sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad.
VIDA ÚTIL:	Veinte y cuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Conservar entre 2-8°C en su envase y empaque original. Proteger de la luz. No congelar. No agitar. El producto diluido en cloruro de sodio al 0.9% es estable 24 horas entre 2-8°C ó 4 horas a una temperatura no mayor a 30°C.
EXPEDIENTE No.:	20111011
RADICACIÓN No.:	2017092616

ARTÍCULO SEGUNDO: **APROBAR** como únicos artes de envase y empaque (caja plegadiza y etiqueta vial) para todas las presentaciones comerciales y muestra médica, presentados mediante anexo No. 20181199830 del 28/09/2018 (Folios 57-62), en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: **APROBAR** el Inserto versión CDS10FEB15 PTC v5.0(07SEP18), allegado mediante radicado No. 20181185182 del 11/09/2018 (Folios 39 a 49).

ARTÍCULO CUARTO: APLICAR LA PROTECCIÓN al uso de la información no divulgada que trata el Decreto 2085 de 2002 al producto CYRAMZA®, de acuerdo con la Resolución No. 2017023027 del 06 de Junio de 2017 y el Acta 06 numeral 3.8.3de 2017, emitida por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora. La protección a la información no divulgada se extenderá por CINCO (5) años, contados a partir de la fecha de la ejecutoria de la presente resolución.

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

NTCGP 1000 GP-203-1 ISO 9001 SC7341-1 IQNet CO-SC78-45-1

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

RESOLUCIÓN No. 2018056150 DE 21 de Diciembre de 2018
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios naturales en 12 lotes industriales por 24 meses entre 2-8°C protegido de la luz, que cubren los distintos tamaños de lotes, los dos fabricantes de principio activo y las dos presentaciones de vial por 500mg/0mL y 100mg/10mL. Del producto diluido en cloruro de sodio al 0.9%, se presentaron estudios de estabilidad en 2 lotes por un periodo máximo de 24 horas entre 2-8°C ó 4 horas a una temperatura no mayor a 30°C. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y allegarlos a este Instituto una vez estén completos o se requiera como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3960 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biologicos.

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

ARTÍCULO SÉPTIMO.- La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 21 de Diciembre de 2018
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

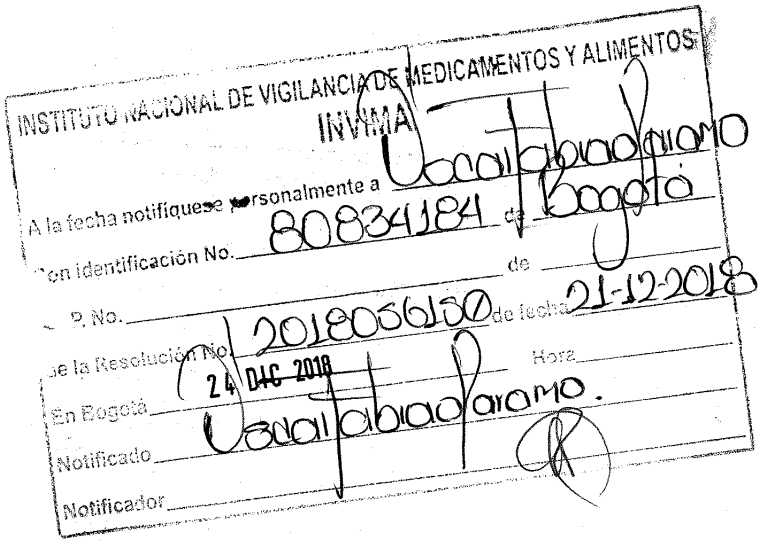
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: jmartinezma Revisó: cordina_medicamentos

Firma válida

Firmado digitalmente por FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Fecha: 2018.12.21 14:27:58 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

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

GP-202-1 SC734-1 CO-SC73-45-1


INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS
INVIMA
A la fecha notifíquese personalmente a Usuario Paramo
con identificación No. 80834184 de Bogotá
P. No. de
de la Resolución No. 2018006150 de fecha 21-12-2018
En Bogotá 24 DIC 2018 Hora
Notificado Usuario Paramo.
Notificador