República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2019019009 DE 21 de Mayo de 2019

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20181181629 de 07/09/2018, el(la) Señor(a) Jose Yezid Martinez, actuando en calidad de Apoderado, solicitó concesión del Registro Sanitario para el(los) producto(s) REGORAFENIB 40 mg Tableta recubierta, en la modalidad de Importar y vender, a favor de de la(s) sociedad(es) BAYER A.G con domicilio en Kaiser - Wilhem - Allee 1, 51373 Leverkusen,, , Alemania.

Que mediante Auto No. 2019004123, de 12-APR-19, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó complementar información relacionada con: RS-Titulares, RS-Información de Producto.

Que mediante respuesta de auto de 23-APR-19, el (la) señor(a) Jose Yezid Martinez , actuando en calidad de Apoderado/Autorizado de la sociedad BAYER A.G, presentó respuesta al auto antes mencionado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por el (la) interesado(a) éste Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante respuesta de auto de 23-APR-19 al Radicado 20181181629, el interesado presentó respuesta satisfactoria al auto, soporte que se encuentra en el expediente del producto.

Que revisada la documentación allegada La agencia sanitaria Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos-(Alemania) mediante documento No. 2016-0044 certificó las Buenas Prácticas de Manufactura del Fabricante producto terminado con domicilio en - Alemania las cuales tienen una vigencia hasta 23-JAN-19

La agencia sanitaria Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima-(Colombia) mediante documento No. 2016052938 certificó las Buenas Prácticas de Manufactura del Acondicionador con domicilio en Funza-

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

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2019019009 DE 21 de Mayo de 2019

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

Colombia las cuales tienen una vigencia hasta 16-DEC-19

Que los artes del material de envase y empaque de las presentaciones aprobadas cumplen con lo establecido en el Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobadas en el presente registro.

Que el tiempo de vida útil solicitado, se soportó con el(los) siguiente(s) estudio(s):
Estudio de tipo Producto con la siguiente frecuencia de tiempos 6 y bajo condiciones de temperatura de 40 °C y humedad 75% ± 5% HR.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, el Decreto 2086 de 2010, el Decreto-Ley 019 de 2012, Resolución 2514 de 1995, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10 y las Actas de Comisión Revisora, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al (a los) medicamento(s):

Producto: Stivarga 40 mg Tableta recubierta
IUM de segundo nivel: 1R1000411000
Forma farmacéutica: Tableta recubierta
Ingrediente(s) Farmacéutico(s) activo(s): Cada 1 U contiene REGORAFENIB 40 mg,
Condición de venta: Venta con formula médica
Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (HCC) que han tolerado Sorafenib y la enfermedad ha progresado, se encuentren en estado funcional ECOG 0-1 y que hayan suspendido el Sorafenib en las seis semanas anteriores.

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

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2019019009 DE 21 de Mayo de 2019

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

Contraindicaciones: No hay contraindicación para el uso de Stivarga

Precauciones: Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT]), aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Stivarga. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes., Se recomienda realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y monitorear atentamente (al menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. Posteriormente, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1., Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó deterioro de las pruebas de la función hepática relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis pos hepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2., Se recomienda efectuar un monitoreo meticuloso de la seguridad general en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes., Pacientes con tumores KRAS mutadoEn pacientes con tumores KRAS mutado se observó una mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión y se documentó un efecto numéricamente menor de la supervivencia global. Con base en la considerable toxicidad relacionada con el tratamiento, se recomienda a los médicos evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando se prescriba regorafenib en pacientes con tumores KRAS mutado., Hemorragia

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales. Se deben monitorear los hemogramas y los parámetros de coagulación en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y otros cumarínicos (femprocoumona) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado., Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con Stivarga. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Stivarga en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2019019009 DE 21 de Mayo de 2019

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Stivarga después de una perforación gastrointestinal o fístula., Isquemia e infarto cardíacos

Stivarga se ha asociado con un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio.Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que presentan isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Stivarga hasta su resolución., La decisión de reiniciar la terapia con Stivarga debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Stivarga debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Stivarga y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes., Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR o PRES)

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que presentan RPLS, se recomienda la suspensión de Stivarga, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas., No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Stivarga en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS., Hipertensión arterial

Stivarga ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial. Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Stivarga debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a criterio del médico tratante., En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse la administración de Stivarga., Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Stivarga en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Stivarga por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores., La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervenciónquirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Stivarga después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida., Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea mano-pie (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las

reacciones adversas dermatológicas a medicamentos observadas con mayor frecuenciacon Stivarga. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de los callos y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies., El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en las áreas afectadas) y cremas humectantes (aplicadas en formaabundante) para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Stivarga o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Stivarga., Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Stivarga ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa)., Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve a moderada, no están asociadas con manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetrosbioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario., Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis, o la suspensión permanente de Stivarga en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes., Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

Advertencias: Embarazo

No existen datos sobre el uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva.

No debe utilizarse Stivarga durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto., Lactancia

Se desconoce si el regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. En ratas, regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche.

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. El regorafenib podría dañar el crecimiento y el

desarrollo del lactante.
Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga., Fertilidad
No existen datos sobre el efecto de Stivarga en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina., Mujeres con capacidad de concebir/anticoncepción. Se debe informar a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar daño al feto. Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurarse de usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de finalizado el tratamiento.
Vida útil: 36 Mes(es) a partir de su fecha de fabricación, almacenado a 30°C y 75% ± 5% HR, con exposición a la luz Controlada, para Producto en anaquel.

Los cuales tienen la siguiente información asociada:

Registro Sanitario No.: INVIMA2019M-0019020
Modalidad: Importar y vender

Titular: BAYER A.G - BAYER A.G, Kaiser - Wilhem - Allee 1, 51373 Leverkusen, , Alemania

Importador producto terminado: BAYER S A - BAYER S A, AV AMERICAS NO. 57 - 52 BOGOTÁ, D.C., Colombia

Fabricante producto terminado: BAYER A.G - BAYER A.G, Kaiser - Wilhem - Allee , 51368 Leverkusen, Alemania , Alemania

Acondicionador: OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO LTDA - BODEGA WEST II, PQ IND CELTA AUT MEDELLIN KM 7 BG 69 FUNZA, Colombia

Control de calidad: BAYER A.G - BAYER A.G, Kaiser - Wilhem - Allee , 51368 Leverkusen, Alemania , Alemania

Estudios de estabilidad: BAYER A.G - BAYER A.G, Kaiser - Wilhem - Allee , 51368 Leverkusen, Alemania ,

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2019019009 DE 21 de Mayo de 2019

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

Alemania

Responsable de la calidad del producto en Colombia: BAYER S A - BAYER S A, AV AMERICAS NO. 57 - 52 BOGOTÁ, D.C., Colombia

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 y advertencias deben aparecer en las etiquetas y empaques, más la fecha de vencimiento y el número de lote. El titular y los establecimientos involucrados en todas las etapas de fabricación del producto autorizados en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura; además deben mantener actualizadas las especificaciones de calidad de las 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. Las presentaciones aprobadas 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.
Expediente No.:	20152989
Radicación No.:	20181181629

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los bocetos de Empaques, Etiquetas, Inserto allegados

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2019019009 DE 21 de Mayo de 2019

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Resolución No. 2012030820 del 19 de octubre de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y la Ley 1437 de 2011.

mediante radicado No. 20181181629 de 07/09/2018, en los cuales debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

"LA PROTECCIÓN al uso de la información no divulgada que trata el Decreto 2085 de 2002, presentada para el (los) producto(s) aprobados mediante la presente resolución, de acuerdo con lo conceptuado por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora en la evaluación farmacológica que sustenta esta aprobación. La protección a la información no divulgada se extenderá por CINCO (5) años, contados a partir de la fecha de la ejecutoria de la presente resolución."

ARTÍCULO TERCERO: El interesado debe dar cumplimiento al Decreto 677 de 1995, Artículo 22, Parágrafo segundo, en el sentido de presentar los resultados completos de los estudios de envejecimiento natural, en caso que la vida útil sea concedida con estudios acelerados y naturales, según lo establecido en la Resolución 2514 de 1995.

ARTÍCULO CUARTO: Contra la presente resolución procede únicamente el recurso de reposición, que deberá interponerse ante la Directora 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 QUINTO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., el 21 de Mayo de 2019.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

Signature Not Verified

2019/05/30 13:52:55 COTirmado digitalmente por [BOGOTA D.C., ColombiaUCIA AYABOGOTA D.C., ColombiaA InvimaODInvimaIGUEZBOGOTA D.C., ColombiaUCIA AYABOGOTA D.C., ColombiaA InvimaODInvimaIGUEZ] \n2019/05/30 13:52:55 COTecha: [2019/05/30 13:52:55 COT] \nInvimaazón: [Invima] \nBOGOTA D.C., Colombiaocación: [BOGOTA D.C., Colombia]

LUCIA AYALA RODRIGUEZ

DIRECTORA TECNICO (E) DE LA DIRECCION DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLOGICOS