

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20191154931 del 13/08/2019, el señor Amit Kataria, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad FRESENIUS KABI COLOMBIA SAS con domicilio en Bogotá D.C, solicita la concesión del Registro Sanitario para el producto BORTEZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 3.5MG/VIAL 10 ML, en la modalidad Importar y Vender, a favor de Fresenius kabi Oncology LTD con domicilio en India.

Que mediante escrito No. 20231026221 de 08/02/2023, el señor Juan Carlos Bracht, actuando en calidad del apoderado de la sociedad FRESENIUS KABI COLOMBIA SAS, allega como alcance anexo al expediente información técnica relacionada con especificaciones de calidad del principio activo y excipientes, y análisis de riesgos para impurezas elementales.

Que mediante Auto No. 2023003078 de 28/04/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió: BPM, Descripción de la presentación comercial, Proceso de fabricación, Especificaciones de calidad de materias primas, especificaciones de calidad de producto en proceso, validación de metodologías analíticas, estudios de estabilidad y artes.

Que mediante escrito No. 20231182268 de 11/07/2023, el señor Juan Carlos Bracht, actuando en calidad del apoderado de la sociedad FRESENIUS KABI COLOMBIA SAS, allegó respuesta al Auto de requerimiento.

Que mediante escrito No. 20241027610 de 07/02/2024, el señor Juan Carlos Bracht, actuando en calidad del apoderado de la sociedad FRESENIUS KABI COLOMBIA SAS, allega como anexo al expediente información técnico-legal relacionada con BPM del establecimiento fabricante.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a la solicitud presentada por los interesado mediante radicado inicial No. 20191154931 del 13/08/2019, respuesta de auto y anexos, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante documento No DE_HE_01_GMP_2023_0176 de 10/11/2022, la autoridad sanitaria de Alemania concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al ESTABLECIMIENTO FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD ubicado en Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarh, District Solan, In-174101, India; como fabricante de productos estériles, sólidos liofilizados con vigencia hasta el 10/11/2025.

Que mediante Resolución No 2021005783 del 26/02/2021, el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S ubicado en Autopista Medellín km 7 Parque Celta Trade Bodega 22 de Funza; como acondicionador de medicamentos estériles en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 07/04/2024.

Que mediante Resolución No 2021023407 del 15/06/2021, el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET ubicado en Carrera 69 No. 21-63 Bodega 1 y 6 en Bogotá D.C.; como acondicionador de medicamentos no estériles sólidos tabletas en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 12/07/2024.

Que mediante Resolución No 2023028395 del 10/07/2023 el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET ubicado en Celta Trade Park Lote 134 Km 7 Autopista Bogotá - Medellín Suelo Suburbano; como acondicionador de medicamentos estériles en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 25/07/2026.

Se presentaron estudios de estabilidad natural a 30°C +/- 2°C, 75% +/- 5% en tres lotes industriales en envase de vidrio tipo I, tapón de caucho y caja plegadiza, demostrando que el producto es estable en estas condiciones y que la vida útil de almacenamiento del producto a otorgar es de 48 meses.

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

Que los artes para el material de empaque y envase allegados mediante el radicado No. 20191154931 del 13/08/2019 folios 467 al 468 y el sticker allegado mediante radicado No. 20231182268 de 11/07/2023, cumplen para la presentación de comercialización y con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto allegado mediante radicado No. 20231182268 de 11/07/2023 folio 551 a 554 corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta 18 de 2020 SEM 3.1.13.7 y Acta 9 de 2022 SEM numeral 3.1.9.2. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Acta 18 de 2020 SEM 3.1.13.7, Acta 9 de 2022 SEM numeral 3.1.9.2 y demás normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10; 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 al
PRODUCTO:	BORTEZOMIB POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE 3.5MG/VIAL 10 ML
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2024M-0021361
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD con domicilio en Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarh, District Solan, In-174101, India
FABRICANTE:	FRESENIUS KABI ONCOLOGY LTD con domicilio en Village Kishanpura, Baddi, Tehsil Nalagarh, District Solan, In-174101, India
IMPORTADOR:	FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S con domicilio en Avenida carrera 7 # 155c-20 Torre E piso 40
ACONDICIONADOR:	OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET ubicado en Celta Trade Park Lote 134 Km 7 Autopista Bogotá - Medellín Suelo Suburbano. OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET ubicado en Carrera 69 No. 21-63 Bodega 1 y 6 En Bogotá D.C; FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S ubicado en Autopista Medellín km 7 Parque Celta Trade Bodega 22 de Funza.
CONDICION DE VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE
VIAS DE ADMINISTRACION:	SUBCUTÁNEA - INTRAVENOSA
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada vial de 10 ml contiene: BORTEZOMIB 3,5 mg
PRESENT. COMERCIAL:	Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable 3,5 mg / vial (10 ml), Caja por 1 vial
INDICACIONES:	Indicado en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

CONTRAINDICACIONES:

con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Hipersensibilidad a Bortezomib, al manitol, al boro o alguno de los componentes del medicamento.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando se administre Bortezomib en combinación con otros medicamentos consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

No se debe administrar por vía intratecal.

**PRECAIONES Y
ADVERTENCIAS:**

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BoR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/microlitro (μ l), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento \leq 25.000/microlitro (μ l) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (μ l); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (μ l), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de \leq 25.000 / μ l durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado \geq 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib (BoR-CAP) comparado con el grupo no tratado con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo BoR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (BoR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; R- CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo BoR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración del medicamento. El tratamiento debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/ μ L o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es \leq 30.000/ μ L. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Borte-zomib. En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib +Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14 % versus 4 % respectivamente).

En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo BocR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

Cuando se usa Bortezomib en combinación con rituximab, antes de iniciarse el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib puede originar una neuropatía periférica, que es, predominantemente sensitiva. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En el estudio Fase III en el que se compara bortezomib administrado por vía intravenosa frente a la vía subcutánea, la incidencia de acontecimientos de

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

neuropatía periférica de Grado ≥ 2 fue del 24% en el grupo de inyección subcutánea y del 41% en el grupo de inyección intravenosa ($p = 0,0124$). Se observó neuropatía periférica de Grado ≥ 3 en el 6% de los pacientes del grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso ($p = 0,0264$). La incidencia de neuropatía periférica de cualquier grado con bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos de bortezomib administrado por vía intravenosa que en el estudio MMY-3021.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomi. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

Trastornos Cardíacos

Durante el tratamiento con Bortezomib se puede observar en un bajo porcentaje, la exacerbación o desarrollo agudo de insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Deben ser controlados minuciosamente aquellos pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

Trastornos pulmonares

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/ riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

Acontecimientos hepáticos

En pacientes que reciben Bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis.

Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que Bortezomib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, puede haber síntomas del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de Bortezomib.

En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.

Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento. Si se decide usar Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de la talidomida para información adicional.

Lactancia

Se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con Bortezomib.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

FARMACOVIGILANCIA:

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES:

Medicamento Esencial. Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última

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

RESOLUCIÓN No. 2024009027 DE 29 de Febrero de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

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, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

Cuarenta y ocho (48) meses a partir de la fecha de fabricación

VIDA UTIL:
CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original. Una vez reconstituido en solución de cloruro de sodio al 0.9% se debe administrar inmediatamente.

EXPEDIENTE No.: 20167893
RADICACIÓN: 20191154931

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR: como único diseño los artes de empaque y envase allegados mediante radicado No. 20191154931 del 13/08/2019 folios 467 al 468 y el sticker allegado mediante radicado No. 20231182268 de 11/07/2023 para la presentación comercial y el inserto allegado mediante radicado No. 20231182268 de 11/07/2023 folio 551 a 554, en los cuales se debe incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTÍCULO TERCERO: 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, 9, 12, 18, 24, 36 y 48 bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30+/-2°C) (75+/-5% HR). Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

ARTÍCULO CUARTO.- NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 29 de Febrero de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: ymanciper Revisó: cordina_medicamentos