

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024
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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20221250395 del 30/11/2022, la señora Rubby Esperanza Aristizábal, actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario nuevo para el producto ENHERTU®, a favor de ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en BOGOTA D.C, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Información para prescribir, inserto versión 1.

Que mediante Auto No. 2024002515 del 30/11/2022, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con los módulos de calidad, farmacovigilancia y legal.

Que mediante radicado No. 20231280323 del 01/11/2023, la señora Rubby Esperanza Aristizábal actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, allegó datos actualizados para los lotes presentados en el estudio de estabilidad que soportan la vida útil del producto.

Que mediante radicado No. 20241055747 del 07/03/2024, la señora Rubby Esperanza Aristizábal actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, solicitó prórroga para dar respuesta al referido auto.

Que mediante radicado No. 20241097632 del 23/04/2024, la señora Rubby Esperanza Aristizábal actuando en calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, allegó respuesta al referido auto.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20221250395 del 30/11/2022, radicado de respuesta auto No. 20241097632 del 23/04/2024, y el radicado No. 20231280323 del 01/11/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública"*, contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 de 2024 numeral 3.1.2.8, recomendó aprobar la Evaluación Farmacológica e inclusión en normas farmacológicas 6.0.0.0.N10, así como también la Información para prescribir, inserto y/o declaración sucinta, para el producto de la referencia. (Estos últimos documentos según la solicitud).

Que mediante certificado de Producto Farmacéutico No. 23005569, emitido por la Agencia Suiza de Medicamentos Swissmedic, se avala el establecimiento DAIICHI SANKYO CHEMICAL PHARMA Co., Ltd. Onahama Plant, con domicilio en 389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki, Fukushima, 971-8183, Japón, el cual es responsable de la fabricación del principio activo, documento vigente hasta el 27 de diciembre de 2024.

Que mediante certificado de Producto Farmacéutico No. 23005569, emitido por la Agencia Suiza de Medicamentos Swissmedic se avala el establecimiento LONZA AG con domicilio en Lonzastrasse, 3930 Visp, Suiza, el cual es responsable de la fabricación del principio activo, documento vigente hasta el 27 de diciembre de 2024.

Que mediante certificado de Producto Farmacéutico No. 23005569, emitido por la Agencia Suiza de Medicamentos Swissmedic se avala el establecimiento BAXTER ONCOLOGY GMBH con domicilio en Kantstraße 2, 33790 Halle/Westfalen, Alemania, el cual es responsable de la fabricación medicamentos de tipo biotecnológicos documento vigente hasta el 27 de diciembre de 2024.

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024
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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Que mediante certificado de Producto Farmacéutico No. 23005569, emitido por la Agencia Suiza de Medicamentos Swissmedic se avala el establecimiento DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH con domicilio en Luitpoldstrabe 1 85276 Pfaffenhofen Alemania, el cual es responsable del acondicionamiento del producto, documento vigente hasta el 27 de diciembre de 2024.

Que mediante Resolución No. 2023006299 del 20/02/2023, el INVIMA certificó las Buenas Prácticas de Manufactura de SUPPLA S.A ubicado a 150 METROS DELANTE DE LA GLORIETA SIBERIA, VIA COTA, BODEGAS 53, 54, 55, 56 Y 57 COTA CUNDINAMARCA (PARQUE INDUSTRIAL CLIS), se encuentran autorizado para el acondicionamiento secundario, documento vigente hasta el 22/03/2026.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca ENHERTU®, cuyo titular es la sociedad DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, la cual autoriza a la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S, para su uso en Colombia, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta 08/11/2027.

Que el interesado se compromete allegar los estudios de estabilidad culminados a 36 meses para el producto terminado con el principio activo fabricado por la compañía Lonza AG, con domicilio en Lonzastrasse, 3930 Visp, Switzerland a abril de 2025, de no cumplir con dicho compromiso el producto ENHERTU®, será objeto de la medida sanitaria correspondiente.

Que los artes de material de envase y empaque (Caja plegadiza) allegados mediante radicado No. 20221250395 del 30/11/2022 (folios 26051-26055) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20241097632 del 23/04/2020, (Folios 698-705) corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 21 de 2024, numeral 3.1.2.5, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto ENHERTU® POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE VIAL x 100 mg de trastuzumab deruxtecán. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que el interesado presentó el Plan de Gestión de Riesgos – PGR mediante el radicado No. 20221250395 del 30/11/2022 y radicado No. 20241097632 del 23/04/2024 (folios 752-761), sobre el cual el Grupo de Farmacovigilancia conceptuó lo siguiente: *“En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.0 del producto ENHERTU® se considera que: • Los datos y documentación entregados por el titular de registro sanitario dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. Se aprueba el PGR respectivo. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto”.*

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

Con relación a la solicitud de protección de datos la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora mediante el Acta No. 21 de 2024 numeral 3.1.2.8, no recomendó aprobar la declaración de nueva entidad química al principio activo trastuzumab deruxtecán, así:

(...) Finalmente, La Sala no recomienda la declaración de nueva entidad con protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo trastuzumab deruxtecán es un análogo de moléculas ya conocidas y comercializadas en Colombia desde hace varios años con el mismo mecanismo de acción (...).

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

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto Ley 2106 de 2019, y demás normas que los modifican;

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto ENHERTU®, a favor de la sociedad ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S. con domicilio en BOGOTA D.C, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora mediante el Acta No. 21 de 2024, numeral 3.1.2.5.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO al

PRODUCTO: ENHERTU®
REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA2024MBT-0000116
MODALIDAD: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR: ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Edificio Naos Av. Carrera 9 No. 101-67 Piso 6 Oficina 601 en BOGOTA D.C.

IMPORTADOR: ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Edificio Naos Av. Carrera 9 No. 101-67 Piso 6 Oficina 601 en BOGOTA D.C.

FABRICANTE SUSTANCIA ACTIVA: LONZA AG con domicilio en Lonzastrasse, 3930 Visp, Suiza.
DAIICHI SANKYO CHEMICAL PHARMA Co., Ltd. Onahama Plant, con domicilio en 389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki, Fukushima, 971-8183, Japón.

FABRICANTE PRODUCTO TERMINADO: BAXTER ONCOLOGY GMBH con domicilio en Kantstraße 2, 33790 Halle/Westfalen, Alemania.
ACONDICIONADOR: DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH con domicilio en Luitpoldstrabe 1 85276 Pfaffenhofen Alemania
SUPPLA S.A ubicado a 150 METROS DELANTE DE LA GLORIETA SIBERIA, VIA COTA, BODEGAS 53, 54, 55, 56 Y 57 COTA CUNDINAMARCA (PARQUE INDUSTRIAL CLIS).

PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada vial contiene TRASTUZUMAB DERUXTECÁN 107,00 mg

CONDICIÓN DE VENTA: Con formula medica
FORMA FARMACEUTICA Polvo liofilizado para reconstituir a solucion inyectable

VIA ADMINISTRACIÓN: Intravenosa

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja con 1 vial de vidrio de borosilicato ambar tipo 1 de 10 mL con un tapón de caucho de butilo, liner en aluminio y tapa flip-off de color amarillo.

INDICACIONES: Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar

Página 3 de 14

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

claramente registrados.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis con Enhertu. Se han observado desenlaces mortales. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente si presentan tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se debe investigar la evidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis inmediatamente. Los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas, preferiblemente una tomografía computarizada (TC). Se debe considerar la posibilidad de consultar a un neumólogo. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis asintomática (grado 1), se debe considerar el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., =0,5 mg/kg/día de prednisolona o equivalente). El tratamiento con Enhertu se debe suspender hasta la recuperación a grado 0 y se puede reanudar de acuerdo con las instrucciones de la Tabla 2. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor), se debe iniciar rápidamente el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., =1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente) y continuar durante al menos 14 días seguidos de la reducción gradual de la dosis durante al menos 4 semanas. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis o los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave pueden tener un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y se deben controlar estrechamente.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia, incluida neutropenia febril con un desenlace fatal, en los estudios clínicos de Enhertu. Se deben controlar los hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y antes de cada dosis, y según esté clínicamente indicado. En función de la gravedad de la neutropenia, puede ser necesario interrumpir o reducir la dosis de Enhertu.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con los tratamientos dirigidos a HER2. Se deben realizar pruebas convencionales de la función cardíaca (ecocardiograma o MUGA [adquisición multidireccional]) para evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y a intervalos periódicos durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La disminución de la FEVI se debe tratar mediante la interrupción del tratamiento. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu si se confirma una FEVI menor del 40 % o una disminución absoluta mayor del 20 % respecto al valor basal. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática.

Toxicidad embriofetal

Enhertu puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En notificaciones poscomercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista de los receptores HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que en algunos casos se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. En

Página 4 de 14

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024
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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

función de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de Enhertu, DXd, también puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Se debe verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Enhertu. Se debe informar a las pacientes de los posibles riesgos para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Enhertu. Se debe advertir a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Enhertu.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada son limitados y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Dado que el metabolismo y la excreción biliar son las principales vías de eliminación del inhibidor de la topoisomerasa I, DXd, Enhertu se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

**REACCIONES
ADVERSAS**

Se han evaluado los datos de la población de seguridad agrupada formada por los pacientes que recibieron al menos una dosis de enhertu 5,4 mg/kg (n = 1449) para varios tipos de tumor en estudios clínicos. la mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 9,6 meses (intervalo: 0,2 a 45,1 meses). Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (74,6 %), fatiga (56,5 %), vómitos (41,6 %), alopecia (37,5 %), neutropenia (34,6 %), estreñimiento (34,6 %), anemia (34,2%), apetito disminuido (32,4 %), diarrea (28,5 %), aumento de las transaminasas (26,1%), dolor musculoesquelético (25,7 %), trombocitopenia (24,0 %) y leucopenia (23,5%).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4, de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v. 5.0), más frecuentes fueron neutropenia (16,5 %), anemia (9,4 %), fatiga (8,1 %), leucopenia (6,3 %), náuseas (5,8%), trombocitopenia (5,0 %), linfopenia (4,8 %), aumento de las transaminasas (3,6%), hipocalcemia (3,5 %), vómitos (2,6 %), diarrea (2,0 %), disminución del apetito (1,7%), neumonía (1,4 %) y disminución de la fracción de eyección (1,1 %). Las reacciones adversas de grado 5 se produjeron en el 1,3 % de los pacientes, incluida la enfermedad pulmonar intersticial (1,0 %).

Se interrumpió la administración debido a reacciones adversas en el 33,4 % de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción de la administración fueron neutropenia (13,0 %), fatiga (4,8 %), anemia (4,6%), leucopenia (3,7 %), trombocitopenia (3,0 %), infección del tracto respiratorio superior (2,6 %) y enfermedad pulmonar intersticial (2,4 %). Se redujo la dosis en el 20,1 % de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la reducción de la dosis fueron náuseas (4,8 %), fatiga (4,8 %) neutropenia (3,2 %) y trombocitopenia (2,1 %). Se suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa en el 12,6 % de los pacientes tratados con Enhertu. La reacción adversa más frecuente asociada con la suspensión permanente fue la enfermedad pulmonar intersticial (8,8 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en los pacientes que recibieron al menos una dosis de Enhertu en los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y las categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuentes (=1/10), frecuentes (=1/100 a

Página 5 de 14

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

<1/10), poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100), raras (=1/10.000 a 1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán 5,4 mg/kg en varios tipos de tumor

Clasificación por órganos y sistemas	5,4 mg/kg
Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección del tracto respiratorio superior ⁴
Frecuentes	neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	anemia ^b , neutropenia ^c , trombocitopenia ^d , leucopenia ^e , linfopenia ^f
Frecuentes	
Poco frecuentes	neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes	disminución del apetito, hipopotasemia ^g
Frecuentes	deshidratación
Clasificación por órganos y sistemas	5,4 mg/kg
Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	dolor de cabeza ^h
Frecuentes	mareos, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes	ojo seco, visión borrosa ⁱ
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	enfermedad pulmonar intersticial ^j , tos, disnea, epistaxis
Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal ^k , estomatitis ^l , dispepsia
Frecuentes	distensión abdominal, gastritis, flatulencia
Trastornos hepato biliares	
Muy frecuentes	aumento de las transaminasas ^m
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	alopecia
Frecuentes	erupción ⁿ , prurito, hiperpigmentación de la piel ^o
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Muy frecuentes	dolor musculoesquelético ^p
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga ^q , pirexia
Frecuentes	edema periférico
Investigaciones	
Muy frecuentes	disminución de peso, disminución de la fracción de eyección ^r
Frecuentes	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre ^s , aumento de la creatinina en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión ^t

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

- ^a Para todos los tipos de tumores a 5,4 mg/kg, incluye influenza, enfermedades similares a la influenza, nasofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis, laringitis e infección del tracto respiratorio superior.
- ^b Incluye anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos y disminución del hematocrito.
- ^c Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
- ^d Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.
- ^e Incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
- ^f Incluye linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.
- ^g Incluye hipopotasemia y disminución del potasio en sangre.
- ^h Incluye dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal y migraña.
- ⁱ Para todos los tipos de tumores a 5,4 mg/kg, incluye visión borrosa y discapacidad visual.
- ^j Para todos los tipos de tumores con dosis de 5,4 mg/kg, la enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que se adjudicaron como EPI: neumonitis (n = 84), enfermedad pulmonar intersticial (n = 69), neumonía organizada (n = 6), neumonía (n = 4), neumonía fúngica (n = 1), masa pulmonar (n = 1), insuficiencia respiratoria aguda (n = 1), infiltración pulmonar (n = 1), linfangitis (n = 1), fibrosis pulmonar (n = 1), insuficiencia respiratoria (n = 5), neumonitis por radiación (n = 2), alveolitis (n = 2), neumonía intersticial idiopática (n = 1), trastorno pulmonar (n = 1), toxicidad pulmonar (n = 2), hipersensibilidad neumonía (n = 1) y opacidad pulmonar (n = 1).
- ^k Incluye malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^l Incluye estomatitis, úlcera aftosa, ulceración bucal, erosión de la mucosa bucal y erupción de la mucosa bucal.
- ^m Para todos los tipos de tumores a dosis de 5,4 mg/kg, incluye aumento de transaminasas, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyltransferasa, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada e hipertransaminasemia.
- ⁿ Para todos los tipos de tumores a 5,4 mg/kg, incluye erupción, erupción pustulosa, erupción maculopapular, erupción papular, erupción macular y erupción pruriginosa.
- ^o Incluye hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de pigmentación.
- ^p Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético en el pecho y malestar en las extremidades.
- ^q Incluye astenia, fatiga, malestar general y letargo.
- ^r Para todos los tipos de tumores con 5,4 mg/kg, la fracción de eyección disminuida incluye parámetros de laboratorio de disminución de la FEVI (n = 210) y/o términos preferidos de fracción de eyección disminuida (n = 52), insuficiencia cardíaca (n = 3), insuficiencia cardíaca disfunción congestiva (n = 1) y ventricular izquierda (n = 2).
- ^s Incluye aumento de bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina conjugada y aumento de bilirrubina en sangre no conjugada.
- ^t Para todos los tipos de tumores a dosis de 5,4 mg/kg, los casos de reacciones relacionadas con la infusión incluyen reacciones relacionadas con la infusión (n = 16) e hipersensibilidad (n = 2). Todos los casos de reacciones relacionadas con la infusión fueron de Grado 1 y Grado 2.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

En los pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos para varios tipos de tumores (n = 1449), ocurrió enfermedad pulmonar intersticial en el 12,0 % de los pacientes. En la mayoría de los casos, la enfermedad pulmonar intersticial fue de grado 1 (3,2 %) y grado 2 (7,0 %). Los casos de grado 3 ocurrieron en el 0,8 % de los pacientes y no se produjeron casos

Página 7 de 14

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

de grado 4. Los acontecimientos de grado 5 (fatales) ocurrieron en el 1,0 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 5,5 meses (intervalo: 26 días a 31,5 meses).

Neutropenia

En los pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos (n = 1449) para varios tipos de tumor, se comunicó neutropenia en el 34,6 % de los pacientes y el 16,5 % tuvo acontecimientos de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 43 días (intervalo: 1 día a 31,9 meses), y la mediana de duración del primer episodio fue de 22 días (intervalo: 1 día a 17,0 meses). Se comunicó neutropenia febril en el 0,9 % de los pacientes y el 0,1% eran de Grado 5.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En los pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos para varios tipos de tumor (n = 1449), se comunicó una disminución de la FEVI en 57 pacientes (3,9 %), de los que 10 (0,47 %) fueron de grado 1, 40 (2,8 %) de grado 2 y 7 (0,5 %) de grado 3. La frecuencia observada de disminución de la FEVI de acuerdo con los parámetros de laboratorio (ecocardiograma o MUGA) fue de 198/1321 (15,0 %) para los casos de grado 2, y 12/1321 (0,9 %) para los de grado 3. No se ha estudiado el tratamiento con Enhertu en pacientes con una FEVI menor del 50 % antes de iniciar el tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en estudios clínicos (n = 1449) en múltiples tipos de tumores, se informaron reacciones relacionadas con la infusión en 18 pacientes (1,2%), todas las cuales fueron de gravedad de Grado 1 o Grado 2. No se informaron eventos de Grado 3. Tres eventos (0,2%) de reacciones relacionadas con la infusión provocaron interrupciones de la dosis y ningún evento provocó la discontinuación del tratamiento.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. con todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, el 2,1 % (47/2213) de los pacientes evaluables desarrolló anticuerpos contra trastuzumab deruxtecán tras el tratamiento con enhertu. la incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab deruxtecán fue del 0,1 % (2/2213). no hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones de tipo alérgico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en esta población.

Edad avanzada

En los pacientes tratados con 5,4 mg/kg de Enhertu en los estudios clínicos para varios tipos de tumor (n = 1449), el 24,2 % tenía 65 años o más y el 4,3 % tenía 75 años o más. Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3 o 4 en los pacientes de 65 años o más (48,9 %), en comparación con los pacientes menores de 65 años (42,3 %), lo que dio lugar a más interrupciones debido a las reacciones adversas.

Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o eficacia entre pacientes de diferentes grupos étnicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de trastuzumab deruxtecán. En los estudios clínicos no se han evaluado dosis únicas superiores a 8,0 mg/kg. En caso de sobredosis, se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento sintomático adecuado.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. con todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, el 2,1 % (47/2213) de los pacientes evaluables desarrolló anticuerpos contra trastuzumab deruxtecán tras el tratamiento con enhertu. la incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab deruxtecán fue del 0,1 % (2/2213). no hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones de tipo alérgico.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración junto con ritonavir, un inhibidor de OATP1B, CYP3A y gp-P, o con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A y gp-P, no produjo un aumento clínicamente significativo (10-20 % aproximadamente) de la exposición al trastuzumab deruxtecán ni al inhibidor de la topoisomerasa I liberado, DXd. No es necesario ajustar la dosis durante la administración de trastuzumab deruxtecán junto con medicamentos que son inhibidores de CYP3A o de los transportadores OATP1B o gp-P.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe verificar que las mujeres en edad fértil no estén embarazadas antes de iniciar el tratamiento con Enhertu.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Enhertu en mujeres embarazadas. Sin embargo, trastuzumab, un antagonista de los receptores HER2, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En notificaciones poscomercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que en algunos casos se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. En función de los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, se puede esperar que el componente inhibidor de la topoisomerasa I de Enhertu, DXd, cause daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

No se recomienda la administración de Enhertu a mujeres embarazadas, y se debe informar a las pacientes de los posibles riesgos para el feto antes de que se queden embarazadas. Las mujeres que se queden embarazadas deben ponerse en contacto inmediatamente con su médico. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con Enhertu o en los 7 meses siguientes a la última dosis de Enhertu, se recomienda un control estrecho.

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab deruxtecán se excreta en la leche materna. La IgG humana se secreta en la leche materna, y se desconoce el potencial de absorción y de reacciones adversas graves para el lactante. Por lo tanto, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con Enhertu ni durante 7 meses después de la última dosis. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Enhertu para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con trastuzumab deruxtecán. En función de los resultados de los estudios de toxicidad en animales, Enhertu puede afectar a la función reproductora y fertilidades masculinas. Se desconoce si trastuzumab deruxtecán o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Antes de iniciar el tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes varones que busquen asesoramiento sobre la conservación de esperma. Los pacientes varones no deben congelar o donar esperma durante todo el periodo de tratamiento, ni durante al menos 4 meses después de la última dosis de Enhertu.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enhertu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de presentar fatiga, cefalea o mareo durante el tratamiento con Enhertu.

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO:

Posología y Forma de administración

Enhertu debe ser prescrito por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Enhertu no se debe sustituir por trastuzumab ni por trastuzumab emtansina.

Los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán para el cáncer de mama deben tener tumores HER2-positivos documentados, que se definen como una puntuación de 3 + mediante inmunohistoquímica (IHC) o un cociente =2,0 mediante hibridación in situ (ISH) o mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) determinado por medio de un dispositivo médico para diagnóstico in vitro (IVD) con el marcado CE. Si no se dispone de un IVD con el marcado CE, se debe evaluar el estado de HER2 mediante una prueba validada alternativa.

Posología

La dosis recomendada de Enhertu es de 5,4 mg/kg administrado como una infusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar como una infusión intravenosa de 90 minutos. Si la infusión anterior se toleró bien, las dosis siguientes de Enhertu se pueden administrar como infusiones de 30 minutos.

Se debe reducir la velocidad de infusión de Enhertu o interrumpir la administración si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión.

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024
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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en caso de presentar reacciones graves a la infusión.

Premedicación

Enhertu es emetógeno, lo que incluye náuseas y/o vómitos retardados. Antes de cada dosis de Enhertu, los pacientes deben ser premedicados con un régimen combinado de dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor 5-HT3 y/o un antagonista del receptor NK1, así como otros medicamentos según se indique). para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

Modificaciones de la dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento de Enhertu de acuerdo con las pautas que figuran en las Tablas 1 y 2.

No se debe aumentar la dosis de Enhertu después de haberla reducido.

Tabla 1: Esquema de Reducción de Dosis

Esquema de reducción de dosis	Cáncer de Mama
Dosis inicial recomendada	5.4 mg/kg
Primera reducción de dosis	4.4 mg/kg
Segunda reducción de dosis	3.2 mg/kg
Necesidad de una mayor reducción de la dosis	Interrupción el tratamiento.

Tabla 2: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis asintomática (grado 1)	<p>Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva a grado 0, luego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se resuelve en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantener la dosis. • Si se resuelve en más de 28 días desde la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel (ver la Tabla 1). • Considerar el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche la presencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver sección 4.4).

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento	
	Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor)	<ul style="list-style-type: none"> Suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu. Iniciar rápidamente el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (ver sección 4.4). 	
Neutropenia	Grado 3 (menos de $1,0 \cdot 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva a grado 2 o menor, luego mantener la dosis. 	
	Grado 4 (menos de $0,5 \cdot 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva a grado 2 o menor. Reducir la dosis en un nivel (ver la Tabla 1). 	
Neutropenia febril	Recuento absoluto de neutrófilos menor de $1,0 \cdot 10^9/l$ y temperatura mayor de $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ o una temperatura sostenida de $38 \text{ }^\circ\text{C}$ o más durante más de una hora.	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Enhertu hasta que se resuelva. Reducir la dosis en un nivel (ver la Tabla 1). 	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida	FEVI mayor del 45 % y disminución absoluta respecto al valor basal del 10 % al 20 %	<ul style="list-style-type: none"> Continuar el tratamiento con Enhertu. 	
	FEVI del 40 % al 45 %	Y disminución absoluta respecto al valor basal menor del 10 %	<ul style="list-style-type: none"> Continuar el tratamiento con Enhertu. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas.
		Y disminución absoluta respecto al valor basal del 10 % al 20 %	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Enhertu. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado dentro del 10 % respecto al valor basal, suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu. Si la FEVI se recupera dentro del 10 % respecto al valor basal, reanudar el tratamiento con Enhertu a la misma dosis.
	FEVI menor del 40 % o disminución absoluta respecto al valor basal mayor del 20 %	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Enhertu. Repetir la evaluación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma una FEVI menor del 40 % o una disminución absoluta respecto al valor basal mayor del 20 %, suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu. 	
Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática		<ul style="list-style-type: none"> Suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu. 	

Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0 (NCI-CTCAE v. 5.0).

Dosis retrasada u olvidada

Si se retrasa u olvida una dosis programada, se debe administrar lo antes posible sin esperar al siguiente ciclo programado. El esquema de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión se debe administrar a la dosis y velocidad que el paciente haya tolerado en la infusión más reciente.

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Enhertu en pacientes de 65 años o más. Los datos disponibles en pacientes ≥ 75 años son limitados

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 60 y < 90 ml/min) o moderada (CLCr ≥ 30 y < 60 ml/min) (ver sección 5.2). No se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal ya que la insuficiencia renal grave fue un criterio de exclusión en los estudios clínicos. Se ha observado una mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado 1 y 2 dando lugar a un aumento de la suspensión definitiva del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada. Se debe controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave para detectar reacciones

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

adversas incluidas enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado 1 y 2.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con bilirrubina total =1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), independientemente del valor de aspartato transaminasa (AST). No se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con bilirrubina total >1,5 veces el LSN, independientemente del valor de AST, debido a la falta de datos; por lo tanto, se debe controlar estrechamente a estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enhertu en niños y adolescentes menores de 18 años.
No se dispone de datos.

Forma de administración

Enhertu se administra por vía intravenosa. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado como una infusión intravenosa. Enhertu no se debe administrar como una inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

Venta con fórmula médica, uso institucional

NORMA

FARMACOLOGICA:

6.0.0.0.N10

NOTA DE

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:

Las contraindicaciones, precauciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques.

El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo 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, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto durante la vigencia del Registro sanitario.

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.

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.

VIDA UTIL:

Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación

CONDICIONES DE

ALMACENAMIENTO:

2°C - 8°C Almacenar a temperatura entre 2 y 8 °C en su envase y empaque

Página 13 de 14

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

RESOLUCIÓN No. 2024054978 DE 29 de Noviembre de 2024

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 No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

original. No congelar. Conservar la jeringa/pen dentro del empaque original protegido de la luz y humedad.

EXPEDIENTE No.: 20240733

RADICACIÓN No.: 20221250395

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20221250395 del 30/11/2022 (folios 26051-26055), en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR El Inserto e Información para prescribir versión 1.0 allegados mediante radicado No. 20241097632 del 23/04/2024 (folios 698-705).

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales y acelerados del producto en el material de envase vial de vidrio tipo I, almacenado a 2-8°C de los lotes comerciales soportando 36 meses. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando 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 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR El plan gestión de riesgo (PGR) versión 5.0 y fecha de corte 17/04/2024, allegado mediante radicado No. 20221250395 del 30/11/2022 y radicado No. 20241097632 del 23/04/2024 (folios 752-761). Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

ARTÍCULO SEPTIMO: NEGAR la protección al uso de la información no divulgada de que trata el Decreto 2085 de 2002, por las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución

ARTÍCULO OCTAVO: 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 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.

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

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

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyecto: Legal: lleont, Técnico: glopezc Revisó: aforeroe