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

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20231121614 del 09 de mayo de 2023, la Señora María Jimena Olano, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto ERLEADA® TABLETAS RECUBIERTAS 240 mg, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica.
- Aprobación de indicaciones, contraindicaciones, advertencias y precauciones
- Información para prescribir e inserto.
- Solicitud de registro sanitario

Que mediante auto No. 2023010428 de fecha 11 de octubre de 2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, el cumplimiento de los siguientes requerimientos: matriz de roles, presentaciones comerciales y muestras médicas, proceso de fabricación, impurezas elementales, estudios de estabilidad, artes y evaluación farmacológica.

Que mediante escrito No. 20231337763 del 21 de diciembre de 2023, el señor Oscar Alonso Guarín Téllez, actuando en calidad de Apoderado de la sociedad JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C., presentó respuesta satisfactoria al auto antes mencionado.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20231121614 de fecha 09/05/2023 y como respuesta al auto radicado No. 20231337763 de fecha 21/12/2023, 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 realizada la consulta en la página web oficial de EUDRA, con el objeto de verificar la vigencia de la certificación de BPM del establecimiento CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC; con domicilio 1100 ENTERPRISE DRIVE, WINCHESTER, 40391, Estados Unidos, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta con el certificado No. UK GMP 20657 Insp GMP 20657/873857-0004 emitido por la Agencia Sanitaria de reino unido con una vigencia hasta el 13/03/2020.

Que de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, como es el caso de la expedida por la autoridad sanitaria de Reino Unido mediante certificado No UK GMP 20657 Insp GMP 20657/873857-0004 *de 13/03/2017, para el establecimiento CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC; con domicilio 1100 ENTERPRISE DRIVE, WINCHESTER, 40391, Estados*

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

Unidos, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31 de diciembre de 2024, debido a las restricciones causadas por la Pandemia del COVID-19.

Que realizada la consulta en la página web oficial de EUDRA, con el objeto de verificar la vigencia de la certificación de BPM del establecimiento JANSSEN CILAG S.P.A., con domicilio Via C. Janssen (Loc. Borgos. Michele) - 04100 Latina (LT), conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta con el certificado No. IT/83/H/2022 emitido por la Agencia Sanitaria de Italia con una vigencia hasta el 27/01/2025.

Que realizada la consulta en la página web oficial de EUDRA, con el objeto de verificar la vigencia de la certificación de BPM del establecimiento JANSSEN PHARMACEUTICA NV, con domicilio Rue Du Bois De La Hutte 7, La Louviere, 7110, Belgium, conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que cuenta con el certificado No. BE/GMP/2023/138 emitido por la Agencia Sanitaria de Bélgica con una vigencia hasta el 13/12/2026.

Que mediante resolución No 2021023407 de 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 2021028492 de 13/07/2021 el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET OM SIBERIA, ubicado en Km 07 Vía Del Round Point De Siberia Vía Funza Parque Empresarial Siberia Bodegas 11, 12 y 13, Siberia Cundinamarca; como acondicionador secundario de medicamentos estériles y no estériles que requieren y no requieren áreas especiales de manufactura, incluyendo los que requieren y no requieren cadena de frio en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 10/08/2024.

Que mediante oficio No. 20241106453 del 02/05/2024, el interesado radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de Renovación de la Certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura para el fabricante OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET OM SIBERIA, ubicado en Km 07 Vía Del Round Point De Siberia Vía Funza Parque Empresarial Siberia Bodegas 11, 12 y 13, Siberia Cundinamarca, ante el INVIMA; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación solicitada se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que mediante resolución No 2023028395 de 27/06/2023 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, Funza Cundinamarca.; como acondicionador secundario de medicamentos estériles y no estériles que requieren y no requieren áreas especiales de manufactura, incluyendo los que requieren y no requieren cadena de frio en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 25/07/2026.

Que el inserto CCDS 24 de octubre 2022, y la información para prescribir Versión CCDS 24 de octubre 2022, allegados mediante radicado No. 20231121614. del 09/05/2023, fueron aprobados por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta 08 del 2024 numeral 3.1.6.1

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

Que mediante Acta 08 del 2024 numeral 3.1.6.1, la Sala Especializada de Medicamentos conceptuó:
" Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio de bioequivalencia in vivo mediante el Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo: en condiciones de ayunas (Parte 1) y el efecto de la administración del medicamento con y sin alimentos (Parte 2), del producto Erleada® Apalutamida 240 mg Tabletas recubiertas, fabricado por Catalent Pharma Solutions, con domicilio en 1100 Enterprise Drive, Winchester, 40391 Kentucky (KY), (Estados Unidos de América), frente al producto de referencia Erleada® Apalutamida 60 mg Tabletas recubiertas, fabricado por Janssen Ortho LLC, con domicilio en State Road 933 Km 0.1 Mamey Ward, Gurabo, P.R. 00778. Gurabo, (Puerto Rico)."

Que la marca ERLEADA, se encuentra debidamente otorgada por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio a favor de JOHNSON & JOHNSON, con vigencia hasta 09 de abril de 2027.

Que los artes del material de envase y empaque (caja y etiqueta), presentados mediante radicado No. 20231337763 del 21/12/2023 folios (109 a 111), cumplen con lo dispuesto en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Que se evidencia por parte de este despacho, los estudios de estabilidad naturales para 3 lotes en la presentación solicitada en los tiempos 0,3, 6, 9, 12, 18, y 24 meses en condiciones de zona climática IV (30°C +/- 2°C, 65% H.R. +/- 5 % H.R), y en condiciones aceleradas (40+/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R.) por 6 meses, tiempo durante el cual el producto se mantuvo dentro de especificaciones. Por lo anterior el tiempo de vida útil es de 24 meses que se aprobara en la presente Resolución.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0.N10, Acta 08 2024 numeral 3.1.6.1 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO.- APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto ERLEADA® TABLETAS RECUBIERTAS 240 mg a favor de JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en Bogotá D.C., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta 08 de 2024 SEM Numeral 3.1.6.1.

ARTICULO SEGUNDO.- Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al

PRODUCTO:	ERLEADA® TABLETAS RECUBIERTAS 240 mg,
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2024M-0021622**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR(ES):	JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en BOGOTA - D.C.
FABRICANTE(S):	CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC con domicilio en 1100 Enterprise Drive, Winchester, 40391, Estados Unidos.
IMPORTADOR(ES):	JANSSEN CILAG S.A. con domicilio en Avenida calle 26 #69 - 76, Edificio Elemento, Torre Fuego, Piso 7, Bogotá, Colombia
ENVASADOR(ES):	JANSSEN CILAG S.P.A. con domicilio en Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina 04100, Italia.

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

ACONDICIONADOR(ES):	JANSSEN CILAG S.P.A. con domicilio en Via C. Janssen, Borgo San Michele, Latina 04100, Italia. JANSSEN PHARMACEUTICA NV con domicilio en Rue Du Bois De La Hutte 7, La Louviere, 7110, Belgica. OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET OM SIBERIA, con domicilio en Km 07 Vía Del Round Point De Siberia Vía Funza Parque Empresarial Siberia Bodegas 11, 12 y 13, Siberia Cundinamarca. OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO – OPEN MARKET con domicilio en Carrera 69 No. 21-63 Bodega 1 y 6 en Bogotá D.C. OPERACIONES NACIONALES DE MERCADEO OPEN MARKET LTDA. con domicilio en Celta Trade Park Lote 134 Km 7 Autopista Bogotá – Medellín, Funza Cundinamarca.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA RECUBIERTA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIO ACTIVO:	
PRESENTACIÓN COMERCIAL:	Caja con frasco de Polietileno HDPE con cierre de polipropileno PP resistente a niños y revestimiento de sello de inducción x 30 tabletas recubiertas.
INDICACIONES:	ERLEADA® es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés). Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm- CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.
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.
CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:	ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas (ver sección EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo). Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Precauciones y Advertencias:

Caídas y fracturas

Monitorear y manejar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas y considerar el uso de terapias dirigidas a hueso.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado de pacientes con nmCRPC, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentaron una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Se reportaron caídas en el 15.6% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 9.0% de los sujetos tratados con placebo. Evalúe a los pacientes por fracturas y riesgo de caídas. En TITAN, un estudio aleatorizado de pacientes con mCSPC, ocurrieron fracturas no patológicas en el 6% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 5% de los pacientes tratados con placebo.

Enfermedad cardiaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos

Se presentó enfermedad cardiaca isquémica y trastornos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo eventos que conllevaron a la muerte en pacientes tratados con ERLEADA®. Monitoree los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica y de los trastornos cerebrovasculares isquémicos. Optimice el manejo de los factores de riesgo, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia.

En SPARTAN, un estudio aleatorizado, ocurrió enfermedad cardiaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. En un estudio aleatorizado, TITAN, ocurrió enfermedad cardiaca isquémica en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. En los estudios SPARTAN y TITAN, 6 pacientes (0.5%) tratados con ERLEADA® y 2 pacientes (0.2%) tratados con placebo murieron por enfermedad cardiaca isquémica.

En el estudio SPARTAN, con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo, se presentaron trastornos cerebrovasculares isquémicos en el 4% de los pacientes tratados con ERLEADA® y en el 1% de los pacientes tratados con placebo (ver sección Reacciones Adversas). En el estudio TITAN, los trastornos cerebrovasculares isquémicos se presentaron en una proporción similar de pacientes en el grupo con ERLEADA® (1.5%) y en el grupo con placebo (1.5%). En los estudios SPARTAN y TITAN, 2 pacientes (0.2%) tratados con ERLEADA® y ningún paciente tratado con placebo murieron por un trastorno cerebrovascular isquémico.

Los pacientes con antecedentes de angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio dentro de los seis meses de la aleatorización fueron excluidos de los estudios SPARTAN y TITAN.

Convulsiones
Discontinuar permanentemente ERLEADA® en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

En dos estudios aleatorizados, SPARTAN y TITAN, cinco sujetos (0.4%) tratados con ERLEADA® y dos sujetos (0.2%) tratados con placebo experimentaron una convulsión. En estos estudios, los sujetos con antecedentes de convulsiones o con factores que predisponen a las convulsiones fueron excluidos. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de ERLEADA® a pacientes que experimentaron una convulsión.

Reacciones adversas cutáneas severas (SCAR, por sus siglas en inglés)

Son raros los casos reportados posteriores a la comercialización de SCAR (incluyendo reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés] y Síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica [SSJ/NET], que pueden poner en peligro la vida o provocar la muerte, con inhibidores de los receptores de andrógenos, incluyendo ERLEADA®. No se reportó SCAR en los ensayos clínicos de TITAN y SPARTAN. Discontinuar ERLEADA® de inmediato si se desarrollan signos o síntomas de SCAR (ver sección Reacciones adversas – Datos posteriores a la comercialización).

Embarazo, Lactancia y Fertilidad
Embarazo
ERLEADA® está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Basado en su mecanismo de acción, ERLEADA® puede causar daño fetal cuando se administra durante el embarazo. No existen datos disponibles con el uso de ERLEADA® durante el embarazo.

Anticoncepción
ERLEADA® puede ser dañino para un feto en desarrollo. Los pacientes que tienen relaciones sexuales con parejas femeninas con potencial reproductivo deben usar un preservativo junto con otro método anticonceptivo altamente efectivo durante el tratamiento y por 3 meses después de la última dosis de ERLEADA® (ver sección EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD - Embarazo).

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de apalutamida o sus metabolitos en la leche humana, el efecto en el lactante o el efecto en la producción de la leche.

Fertilidad
Basado en estudios en animales, ERLEADA® puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo (ver sección INFORMACIÓN NO CLÍNICA).

Efectos en capacidad para conducir y usar máquinas
No se han realizado estudios sobre los efectos de ERLEADA® en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No se prevé que ERLEADA® afecte la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. La mediana de la duración de la exposición fue 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron ERLEADA® y de 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con mayor frecuencia (≥ 2%) en el grupo de ERLEADA® fueron artralgia, fatiga, erupción, hipertensión y sofocos.

Diez pacientes (2%) que fueron tratados con ERLEADA® y 16 pacientes (3%) tratados con placebo murieron a causa de eventos adversos (dentro de los 30 días de la última dosis). Se discontinuó ERLEADA® debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más comúnmente por erupción (2%).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en TITAN que ocurrieron con un incremento absoluto de la frecuencia ≥ 2% en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100) y raros (≥ 1/10000 a < 1/1000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=524		Placebo N=527	
Reacción adversa	Categoría de frecuencia[a]	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración					
Fatiga[c]	Muy frecuente	19.7	1.5	16.7	1.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia[c]	Muy frecuente	17.4	0.4	14.8	0.9
Espasmo muscular	Frecuente	3.1	0	1.9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea[b]	Muy frecuente	27.9	6.3	8.9	0.8
Prurito	Muy frecuente	10.7	0.2	4.6	0.2
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia	Frecuente	3.2	0	0.6	0
Trastornos cerebrovasculares isquémicos[d]	Frecuente	1.5	0.6	1.5	0.2
Convulsión	Poco frecuente	0.6	0.2	0.4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	4.6	0.4	0.8	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.4	0.6	1.3	0.4
Trastornos cardiacos					
Cardiopatía isquémica[d]	Frecuente	4.4	2.3[e]	1.5	0.6[e]
Trastornos vasculares					
Sofocos	Muy frecuente	22.7	0	16.3	0
Hipertensión	Muy frecuente	17.7	8.4	15.6	9.1
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	Frecuente	9.4	0.2	6.1	0.2
Trastornos endocrinos					
Hipotiroidismo[f]	Frecuente	6.5	0	1.1	0

a. La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.
b. Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción pruriginosa, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción por fármacos, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.
c. De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.
d. Incluye angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis de la arteria coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, troponina incrementada, isquemia de miocardio.
e. Incluye grados 3-5

f. Incluye hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de tri-yodotironina.
g. Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e isquemia cerebral.

En el análisis final del estudio con una mediana de duración del tratamiento de 39 meses, no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CRPC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían nm-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron ERLEADA® en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia (≥ 2%) en el grupo de ERLEADA® fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del peso, artralgia y caída.
Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. En el momento del análisis, el 23.6% de los sujetos todavía estaba con ERLEADA®.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas en el grupo de ERLEADA® en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto ≥ 2% en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuente (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100) y raros (≥ 1/10000 a < 1/1000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Reacciones adversas debido a ERLEADA® en SPARTAN

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA® N=803		Placebo N=398	
Reacción Adversa	Categoría de frecuencia[a]	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga[e]	Muy frecuente	30.4	0.9	21.1	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia[e]	Muy frecuente	15.9	0	7.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea[b]	Muy frecuente	24.7	5.2	6	0.3
Prurito[e]	Frecuente	6.2	0.2	1.5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Trastornos cerebrovasculares isquémicos[f]	Frecuente	4.0	1.6	1.0	0.8
Convulsión	Poco frecuente	0.2	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.5	0.6	0.8	0.3
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento					
Caída[e]	Muy frecuente	15.6	1.7	9.0	0.8
Fractura[c]	Muy frecuente	11.7	2.7	6.5	0.8
Investigaciones					
Disminución de peso[e]	Muy frecuente	16.1	1.1	6.3	0.3
Desórdenes endocrinos					
Hipotiroidismo[d]	Frecuente	8.1	0	2.0	0

a. La frecuencia de la reacción adversa descrita se basa en el período controlado con placebo del estudio clínico.
b. Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.
c. Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartílago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral, fractura de tibia.
d. Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.
e. De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.
f. Incluye ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular isquémico, arteriosclerosis carotídea, estenosis de la arteria carótida, hemiparesia, infarto lacunar, accidente cerebrovascular lacunar, infarto cerebral trombótico, encefalopatía vascular, infarto cerebeloso, infarto cerebral e

isquemia cerebral. La adición de reacciones adversas se basó en los datos del análisis final con una mediana de exposición de 32.9 meses para ERLEADA® y 11.5 meses para el placebo.

Erupción cutánea
En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, la erupción cutánea asociado con ERLEADA® se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los sujetos tratados con ERLEADA® frente al 8% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura > 30% del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de ERLEADA® (6%) frente al placebo (0.5%). No se reportaron eventos de reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). necrólisis epidérmica tóxica (NET). o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) en estudios clínicos.

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 83 días de tratamiento con ERLEADA® y se resolvió dentro de una mediana de 78 días desde la aparición de la erupción en el 78% de los sujetos. La erupción generalmente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos, y el 19% de los sujetos recibió corticosteroides sistémicos. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 14% (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). De los pacientes que discontinuaron la dosis, el 59% experimentó recurrencia de la erupción al reintroducir ERLEADA® La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con ERLEADA® en el 7% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Hipotiroidismo
En los datos combinados de dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, SPARTAN y TITAN, se reportó hipotiroidismo en el 8% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo reacciones adversas de grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 30% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de ERLEADA® y en el 3% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 7% de los sujetos tratados con ERLEADA® y en el 2% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis (ver sección INTERACCIONES - Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos).

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuente ≥ 1/10 (≥ 10%)
Frecuente ≥ 1/100 y < 1/10 (≥ 1% y < 10%)
Poco frecuente ≥ 1/1000 y < 1/100 (≥ 0.1% y < 1%)
Rara ≥ 1/10000 y < 1/1000 (≥ 0.01 y < 0.1%)
Muy rara < 1/10000, incluyendo informes aislados (< 0.01%)
Desconocido No se puede estimar a partir de los datos disponibles

En la Tabla 3, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basado en las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con Apalutamida

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	**Categoría de frecuencia calculada de tasas de reportes espontáneos[c]**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Disminución del apetito	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial[a]	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos[a,b]	Rara
Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica[b]	Rara

a. La reacción adversa no fue identificada de los ensayos clínicos y se desconocía la frecuencia. La frecuencia se calcula mediante la “Regla de 3”.
b. Ver sección Advertencias y Precauciones
c. Las tasas de reportes espontáneos posteriores a la comercialización se basan en la exposición estimada de persona- años de tratamiento

Sobredosis
Se desconoce antídoto específico para la sobredosis con apalutamida. No se observaron toxicidades por limitación de la dosis a 480 mg diarios (el doble de la dosis diaria recomendada).

Es aconsejable contactar a un centro de control de intoxicaciones para obtener las últimas recomendaciones para el manejo de una sobredosis.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, interrumpir ERLEADA®, tome medidas generales de soporte hasta que la toxicidad clínica haya disminuido o se haya resuelto.

INTERACCIONES:

Medicamentos que inhiben CYP2C8
En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la Cmax de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de ERLEADA® como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la Cmax en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la Cmáx en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4
En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la Cmax de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de ERLEADA® como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la Cmáx en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la Cmáx en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de ERLEADA® basado en la tolerabilidad (ver sección POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Modificación de la dosis). No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8
Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado in vivo. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la Cmáx en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la Cmáx en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

Agentes de reducción de ácido
Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del

receptor H2, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores
In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son substratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de ERLEADA® en las enzimas que metabolizan fármacos
Los estudios in vitro mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, ERLEADA® es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). ERLEADA® no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con ERLEADA®.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia.

Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco
Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en

inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de ERLEADA® con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en Cmáx. (ver Figura 1). El uso concomitante de ERLEADA® con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp- P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con ERLEADA® y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos in vitro, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó in vitro la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

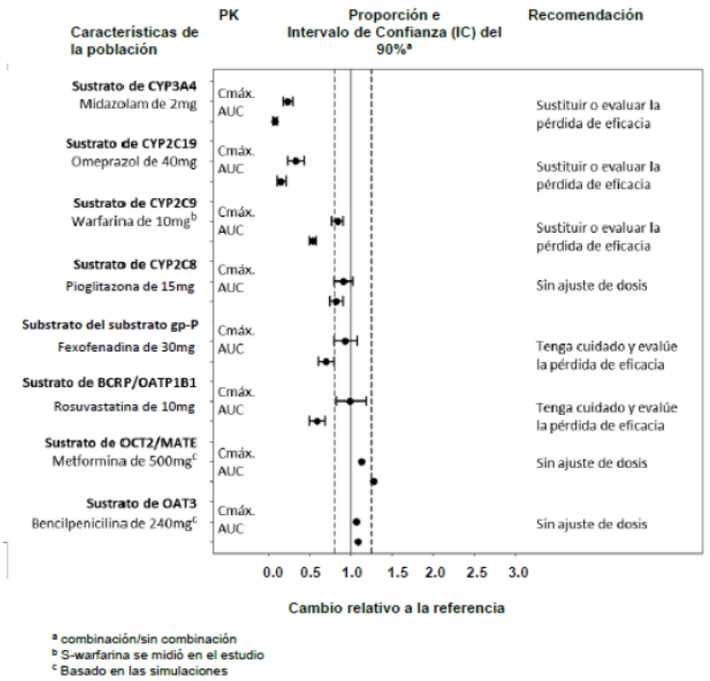
Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés)
En los sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) co- administrado con apalutamida, los datos de la PK indicaron que la apalutamida no tuvo efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Figura 1: Efectos de ERLEADA® sobre otros medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 2425000 – Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011



Poblaciones Especiales

Pediatría
La seguridad y la efectividad de ERLEADA® en niños no han sido evaluadas.

Ancianos (65 años y mayores)
De los 1327 sujetos que recibieron ERLEADA® en estudios clínicos, el 19% de los sujetos tenían menos de 65 años, 41% de los sujetos tenía 65 años a 74 años y el 40% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha realizado un estudio dedicado a la insuficiencia renal para ERLEADA®. Basado en el análisis farmacocinético poblacional usando datos de estudios clínicos en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) y sujetos sanos, no se observó diferencia significativa en la exposición sistémica en sujetos con insuficiencia renal de leve a moderada preexistente (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 a 89 mL/min/1.73 m2) en comparación con los sujetos con función renal normal basal (TFGe ≥ 90 mL/min/1.73 m2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa

terminal (TFGe ≤ 29 mL/min/1.73 m2) (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática
Un estudio dedicado a la insuficiencia hepática comparó la exposición sistémica de apalutamida y N-desmetil apalutamida en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada (Child-Pugh Clase A o B, respectivamente) frente a sujetos sanos con función hepática normal. La exposición sistémica a apalutamida y N-desmetil apalutamida fue similar en sujetos con insuficiencia hepática basal leve o moderada en comparación con sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada. No existen datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) (ver sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas).

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Posología

La dosis recomendada de ERLEADA® es 240 mg (cuatro tabletas recubiertas de 60 mg) administrados por vía oral una vez al día. Ingerir las tabletas recubiertas enteras. ERLEADA® se puede tomar con o sin alimentos.

Administración
ERLEADA® se debe administrar por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. Ingerir las tabletas enteras.

Métodos alternativos de administración

Dispersar las tabletas de 240 mg en agua y administrar con bebidas no gaseosas o alimentos blandos

Para los pacientes que no pueden ingerir la tableta entera, la dosis recomendada de una tableta de ERLEADA® 240 mg se puede dispersar en agua sin gas y luego mezclar con una de las siguientes bebidas sin gas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible de la siguiente manera:

1. Colocar la tableta entera de ERLEADA® 240 mg en una taza. No triturar ni partir la tableta.

2. Agregar aproximadamente 2 cucharaditas (10 ml) de agua sin gas para asegurarse de que la tableta esté completamente en el agua.

3. Esperar 2 minutos hasta que la tableta se rompa y se extienda, luego revolver la mezcla.

4. Agregar 6 cucharaditas o 2 cucharadas (30 ml) de una de las siguientes bebidas no gaseosas o alimentos blandos; jugo de naranja, té verde, puré de manzana o yogur bebible y revuelva la mezcla.

5. Ingerir la mezcla inmediatamente.

6. Enjuagar la taza con suficiente agua para asegurarse de tomar toda la dosis y beberla inmediatamente.

No guarde la mezcla de medicamento/alimento para su uso posterior (ver sección Propiedades farmacológicas - Propiedades farmacocinéticas).

Administrar la tableta de 240 mg a través de un tubo de alimentación

La tableta de ERLEADA® 240 mg se puede administrar a través de una sonda de alimentación nasogástrica (sonda NG) de 8 French o mayor de la siguiente manera:

1. Colocar una tableta de 240 mg en el cilindro de la jeringa (use al menos una jeringa de 20 ml) y extraer 10 ml de agua sin gas en la jeringa.

2. Esperar 10 minutos y luego agitar vigorosamente para dispersar completamente el contenido.
3. Administrar inmediatamente a través de la sonda de alimentación NG.
4. Vuelva a llenar la jeringa con agua sin gas y administrar. Repetir hasta que no queden residuos de la tableta en la jeringa o la sonda de alimentación.

Modificación de la dosis
Si un paciente experimenta una toxicidad ≥ Grado 3 o un efecto secundario intolerable, suspenda la dosificación hasta que los síntomas mejoren a ≤ Grado 1 o grado original, luego reanude con la misma dosis o una dosis reducida (180 mg o 120 mg), si está justificado.

Dosis omitida(s)
Si el paciente olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible el mismo día retornando al horario normal al día siguiente. El paciente no debe tomar tabletas recubiertas adicionales para compensar la dosis omitida.

NORMA FARMACOLOGICA: 6.0.0.0.N10

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones, precauciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote. El titular, envasador 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 materias prima y producto terminado de acuerdo con la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en la normatividad sanitaria vigente. 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 ÚTIL:	Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original.
EXPEDIENTE No.:	20254463
RADICACIÓN No.:	20231121614

ARTICULO TERCERO: **APROBAR** como único diseño los bocetos de envase y/o empaques (caja plegadiza y etiqueta) allegados mediante Radicado No. 20231337763 del 21/12/2023 folios (109 a 111) para las presentaciones comerciales autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO CUARTO: APROBAR inserto e información para prescribir (IPP) allegados mediante Radicado No. 20231121614. del 09/05/2023 (folios 1213 a 1245)

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios (naturales/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30±2°C; 65%; H.R. +/- 5 % H.R.) y (40+/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R). 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 otorgada, acorde con el numeral 17.25 de la resolución 1160 de 2016.

ARTICULO SEXTO: 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 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 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

RESOLUCIÓN No. 2024045761 DE 7 de Octubre 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 677 de 1995, Decreto 2085 de 2002, Decreto 2078 de 2012, y Ley 1437 de 2011

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.

ARTICULO SEPTIMO.- La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 7 de Octubre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: apinedaf, Técnico: evalderramap Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/10/07 07:15:12 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia