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

RESOLUCIÓN No. 2019036652 DE 22 de Agosto de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019013898 de 15 de Abril de 2019, el INVIMA aprobó la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto MVASI®, a favor de Amgen Biotecnológica S.A.S, la siguiente información conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 02 del 2019 numeral 3.2.5.

Que mediante escrito radicado con el No. 20191073457 del 22 de abril de 2019 la señora Angela Maria Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S con domicilio en Bogotá, solicitó la concesión del Registro Sanitario para el producto MVASI®, a favor de Amgen Manufacturing Limited ubicado en PUERTO RICO.

Que mediante alcance con radicado No. 20191133606 del 15/07/2019 la señora Angela Cruz actuando en calidad de representante legal de Amgen Biotecnológica S.A.S. presentó los códigos IUM asignados al producto MVASI® de la siguiente manera:

Código IUM	Descripción
1B1018961001100	Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 100 mg / 4 mL
1B1018961001101	Muestra Médica: Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 100 mg / 4 mL
1B1018961001102	Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 400 mg / 16 mL
1B1018961001103	Muestra Medica: Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 400 mg / 16 mL.

Que mediante alcance al escrito No. 20191073457 del 22 de abril de 2019, presentado al Invima mediante radicado No. 20191155660 del 13/08/2019, la señora Angela Maria Cruz actuando en calidad de representante legal de Amgen Biotecnologica S.A.S allegó el Formato de Presentación De Evaluación Farmacológica para Medicamentos Biologicos — SEMNNIMB, ASS-RSA-FM110 ajustado en relación a la vía de presentación seleccionada, ya que por error involuntario se seleccionó la vía de presentación de expediente completo, siendo lo correcto la vía de comparabilidad.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Que una vez revisada la documentación allegada, este despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que la documentación e información allegada mediante radicado No. 20191073457 del 22 de abril de 2019 para la solicitud del Registro Sanitario del producto MVASI® fueron satisfactorias.

Que mediante certificados CPP con numeros. 7N3T-UPM5 y 4SCJ-2SUV expedidos para ambos el 31 del 2018, la FDA avaló a:

1. Amgen Inc. Thousand Oaks USA., con domicilio en One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, 91320, Estados Unidos.

RESOLUCIÓN No. 2019036652 DE 22 de Agosto de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

2. Immunex (Amgen Rhode Island), 40 Technology Way, West Greenwich, Rhode Island, 02817, Estados Unidos.
3. Pantheon Manufacturing Services LLC ubicado en 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC NC 27834 Estados Unidos.
4. Amgen Manufacturing Limited con domicilio en State Road 31, Km 24.6 Juncos, Puerto Rico 00777-4060 Estados Unidos.

Para la fabricación del principio activo (1 y 2), para la fabricación del producto terminado (3) y para el acondicionamiento secundario del producto terminado (4). Documentos que se encuentran vigentes hasta el 30/10/2020 (CPP Nro. 7N3T-UPM5) y el 30/10/2020 (CPP Nro. 4SCJ-2SUV).

Que mediante Resolución No. 2019027369 del 3 de julio de 2019 el INVIMA avala el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A ubicado en la Carrera 106 No. 15-25 Interior 116. Manzana 18, Zona Franca de Bogota D.C, para el acondicionamiento secundario local de medicamentos biológicos, documento que se encuentra vigente el año 2022.

Que la información farmacológica contenida en el inserto Versión 1, Marzo de 2019 cumple con el concepto emitido en el acta Acta No. 02 del 2019 numeral 3.2.5. Por otro lado dicho inserto cumple con lo estipulado en el artículo segundo de la Resolución No. 2019013898 de 15 de Abril de 2019.

Que la formas farmacéutica allegada por el interesado es equivalente a la utilizada en Colombia la cual es solución inyectable.

Que los estudios de estabilidad allegados a temperatura de 2°C a 8°C hasta 24 meses y en uso durante 48 horas entre 2°C y 30°C en solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) para inyección cumplieron con las especificaciones e intervalos determinantes de estabilidad estipulados para el producto en cuestión.

Que la formulación o composición del MVASI® y el Avastin® por mL de solución inyectable son equivalentes tanto para la sustancia activa como para los excipientes.

Que este medicamento (MVASI®) se presentó por la ruta de la comparabilidad y es un biosimilar de Avastin®.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y demás las normas que lo modifican; junto con la Norma Farmacológica No. 6.0.0.0.N10, junto con la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO:	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	MVASI®
IUM DE SEGUNDO NIVEL:	1B1018961001
REGISTRO SANITARIO No.:	INVIMA 2019MBT-0019239
RUTA DE EVALUACIÓN:	COMPARABILIDAD
MODALIDAD DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	Amgen Manufacturing Limited ubicado en PUERTO RICO.
FABRICANTES PRINCIPIO ACTIVO:	Amgen Inc. Thousand Oaks USA., con domicilio en One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA, 91320, Estados Unidos y Immunex (Amgen Rhode

RESOLUCIÓN No. 2019036652 DE 22 de Agosto de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

	Island), 40 Technology Way, West Greenwich, Rhode Island, 02817, Estados Unidos.
FABRICANTES	
PRODUCTO TERMINADO:	Pantheon Manufacturing Services LLC ubicado en 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834 Estados Unidos.
IMPORTADOR:	Amgen Biotecnológica S.A.S con domicilio en calle 100 No. 7ª-81 piso 6. Bogotá,
ACONDICIONADORES:	Amgen Manufacturing Limited con domicilio en State Road 31, Km 24.6 Juncos, Puerto Rico 00777-4060 Estados Unidos y DHL GLOBAL FORWARDING ZONA FRANCA (COLOMBIA) S.A ubicado en la Carrera 106 No. 15-25 Interior 116. Manzana 18, Zona Franca de Bogota D.C.
CONDICIÓN DE VENTA:	Con Formula Facultativa
FORMA FARMACEUTICA:	Solución inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN:	Intravenosa
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada mL de solución inyectable contiene 25 mg de bevacizumab
IUM - PRESENTACIÓN:	**1B1018961001100**: Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 100 mg / 4 mL, **1B1018961001102:** Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 400 mg / 16 mL, **1B1018961001101** Muestra Médica: Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 100 mg / 4 mL y **1B1018961001103** Muestra Médica: Caja por 1 vial de vidrio tipo I, un tapón elastómero y un sello de aluminio con tapa flip off de 400 mg / 16 mL.
INDICACIONES:	Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente: ·Agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable. ·En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cpnm no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR. Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF). En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV. En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.
CONTRAINDICACIONES:	Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central. •Bevacizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a: - Cualquiera de los componentes del producto - Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

	•Embarazo.
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:	Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales). Fístulas no gastrointestinales Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab. Cicatrización de heridas Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada. En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente. Hipertensión arterial Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva. Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 50 N° 64 - 28 Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovasculopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 10 No 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 No 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

RESOLUCIÓN No. 2019036652 DE 22 de Agosto de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

	Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente. Insuficiencia ovárica/fecundidad Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.
NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:	Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con la periodicidad establecida en la Resolución No. 2004009455 del 28 de Mayo de 2004.
OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995. Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes..
VIDA UTIL:	Veinte cuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:	Conservar refrigerado entre 2°C a 8°C en la caja original para proteger de la luz. No congelar. No agitar. Medicamento diluido: Uso durante 48 horas entre 2°C y 30°C en solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) para inyección. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia.
EXPEDIENTE No.:	20149223
RADICACIÓN No.:	20191073457 FECHA: 22/04/2019

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR Como único diseño los bocetos de empaque, envase (caja plegadiza y etiqueta) del producto terminado allegados mediante radicado No. 20191073457 del 22 de abril de 2019 para las presentaciones comerciales y muestras médicas aprobadas en la presente resolución. Por otro lado

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

RESOLUCIÓN No. 2019036652 DE 22 de Agosto de 2019
Por la cual se concede un Registro Sanitario

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

se aprueba el inserto Versión 1, Marzo de 2019 de conformidad con lo expuesto en la parte considerativa del presente proveído.

ARTÍCULO TERCERO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

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

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C. a los 22 de Agosto de 2019
Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTOR(A) TÉCNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: Iblancom, Técnico: ecrecientep Revisó: cordina_medicamentos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
23 AGO 2019
ESTE DOCUMENTO ES FIEL COPIA DEL QUE REPOSA EN EL ARCHIVO DE ESTA ENTIDAD

Firma válida
Firmado digitalmente por JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Fecha: 2019.08.22 16:19:10 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA
Oficina Principal: Cra 50 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

Bogotá D.C., 23/08/2019

ACTA DE NOTIFICACION PERSONAL

En la fecha se notificó personalmente al Señor(a) Daniel Tobias Paramo identificado(a) con CEDULA CIUDADANIA N° 80834184 expedida en Bogota, en calidad de Autorizado con tarjeta Profesional N° _____ con el fin de notificarse de la Resolución N° 2019036652 del 22 Ago 19.

Se le entregó una copia auténtica del mencionado Acto Administrativo, en 8 folios haciéndole (s) saber que, en caso de inconformidad contra la presente providencia, puede (n) interponer los recursos de Reposición y/o Apelación ante el Director Técnico Correspondiente del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, de estos recursos podrán hacerse uso dentro de los diez (10) días siguientes a la notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

Notificado:

Firma: Daniel Tobias Paramo

C.C. 80834184

Notificador:

Firma: _____

Código:

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2022043674 DE 21 de Diciembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

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

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:** 20201156607 **FECHA:** 04/09/2020
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019MBT-0019239 **VIGENCIA:** 06/09/2024

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 del 22 de agosto de 2019, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, al producto MVASI® en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en PUERTO RICO.

Que mediante Resolución No. 2021020576 del 27/05/2021, el Invima aprobó el cambio de dirección del importador Amgen Biotecnológica S.A.S., a: Carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante escrito No. 20201156607 del 04/09/2020, la Señora Angela María Cruz Pombo, actuando en calidad de apoderado de la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, presentó solicitud de modificación del producto MVASI®, con registro Sanitario INVIMA 2019MBT-0019239INVIMA 2019MBT-0019239, en el sentido de sea aprobado la inclusión de un nuevo fabricante de producto terminado, la adición de un nuevo tamaño para el nuevo fabricante y los artes de material de envase y empaque.

Que mediante radicado No. 20221240484 del 18 de noviembre de 2022, la señora Angela María Cruz Pombo, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED, realiza alcance al radicado con el fin de allegar el allega los Certificados de Producto Farmacéutico No N5DK-T2H5 y XN84-2HVR emitidos por la FDA (Food and Drug Administration) con vigencia hasta el 2 de junio de 2024 vigente para el establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en Puerto Rico, y los estudios de estabilidad del producto terminado hasta 24 meses.

.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial y el alcance No20221240484 del 18 de noviembre de 2022, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el interesado solicita la adición del establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico como fabricante del producto terminado para los dos volúmenes de llenado aprobados de 4mL y 16mL. Este cambio incluye el registro de un nuevo tamaño de lote para el fabricante.

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2022043674 DE 21 de Diciembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

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

Que mediante certificado de No. N5DK-T2H5 y XN84-2HVR emitidos por la FDA (Food and Drug Administration) con vigencia hasta el 2 de junio de 2024 vigente para el establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en Puerto Rico, se encuentra autorizado para fabricar el producto terminado,

Que para acceder a la adición del fabricante AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico, se han presentado los documentos técnico/legales suficientes que garantizan la calidad del producto, tales como: descripción del proceso de manufactura, controles en proceso, especificaciones, validaciones, estudios de estabilidad, transferencia analítica, informe de análisis de riesgo y estudios de comparabilidad con la planta Patheon Manufacturing Services LLC con domicilio en Greenville, NC 27834, Estados Unidos, en concordancia con lo recomendado en la guía ICH Q5E "*Comparabilidad de productos Biotecnológicos/Biológicos sujetos a cambios en el proceso de manufactura*, entre otros documentos. No se reportan cambios en las especificaciones de producto terminado, estabilidad ni en las metodologías de análisis como consecuencia de la formulación y transferencia técnica.

Que, el tamaño de lote propuesto para el nuevo fabricante (30-500Kg), es comparable con el tamaño de lote actualmente aprobado para el fabricante Patheon Manufacturing Services LLC (35-60Kg), lo cual se demostró con los estudios de comparabilidad, validaciones del proceso de manufactura y estudios de estabilidad, entre otros.

Que los artes del material de de envase y empaque (caja plegadiza, etiqueta y sello de seguridad), allegados mediante el escrito No. 20201156607 del 04/09/2020 (folios 553-565), cumplen con lo dispuesto en el Artículo 74 y 76 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo. En ellos se incluye el fabricante solicitado en la presente modificación.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995 y el artículo 18 del Decreto 1782 de 2014; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2019036652 del 22/08/2019 que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, para el producto MVASI®, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR**:

1. La inclusión del establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, como fabricante del producto terminado.

República de Colombia

Ministerio de Salud y Protección Social

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2022043674 DE 21 de Diciembre de 2022
Por la cual se Modifica una Resolución

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

2. La adición de un nuevo tamaño de lote de 30-500Kg, para el nuevo fabricante de producto terminado.

3. Los artes correspondientes a material de envase y empaque (etiqueta, caja plegadiza y sello de seguridad) allegados mediante el radicado No. 20201156607 del 04/09/2020 (folios 553-565).

ARTÍCULO SEGUNDO: Contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que deberá interponerse ante el Director (a) Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, en los términos señalados en el Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (Ley 1437 de 2011).

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 21 de Diciembre de 2022

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
DIRECTORA TÉCNICA DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

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

RESOLUCIÓN No. 2023005701 DE 16 de Febrero de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1782 de 2014 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:**20201178386 **FECHA:** 01/10/2020
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019MBT-0019239 **VIGENCIA:** 06/09/2024

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 de 22/08/2019, el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 para el producto MVASI® en la modalidad Importar y Vender, a favor de Amgen Manufacturing Limited ubicado en Puerto Rico.

Que mediante Resolución No. 2022043674 de 21/12/2022, el INVIMA aprobó:

1. La inclusión del establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, como fabricante del producto terminado.

2. La adición de un nuevo tamaño de lote de 30-500Kg, para el nuevo fabricante de producto terminado.

3. Los artes correspondientes a material de envase y empaque (etiqueta, caja plegadiza y sello de seguridad) allegados mediante el radicado No. 20201156607 del 04/09/2020 (folios 553-565).

Que mediante Resolución No. 2021020576 de 27/05/2021, el INVIMA aprobó:

1. El cambio de dirección del importador Amgen Biotecnologica S.A.S a: carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante escrito No. 20201178386 de 1/10/2020, la señor(a) Angela María Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de modificación del producto MVASI®, en la modalidad de Importar y Vender, con Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 a favor de Amgen Manufacturing Limited ubicado en Puerto Rico, en el sentido que sea aprobado:

1. El cambio en las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido.

2. Aprobación de la Información para Prescribir e Inserto versión 3 de septiembre de 2020

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado inicial No. 20201178386 de 01/10/2020, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que la razón del cambio radica en aumentar la flexibilidad con respecto a la preparación del producto para los proveedores de atención médica, aclarando que la parte microbiológica la recomendación para los usuarios sigue siendo la misma sin ningún cambio, es decir "*El producto debe usarse inmediatamente a menos que el producto reconstituido/diluido se prepare en condiciones asépticas validadas. En los casos en que el producto no se use inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del*

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

RESOLUCIÓN No. 2023005701 DE 16 de Febrero de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1782 de 2014 y Ley 1437 de 2011.

usuario". se presenta un estudio de estabilidad para 48 horas con producto diluido en solución salina al 0,9 % y a condiciones de almacenamiento prolongadas de hasta 48 horas a una temperatura de 2 °C a 30 °C, los dos lotes seleccionados para el estudio provenían del almacenamiento a temperatura entre 2 y 8 °C durante 2 años, los resultados demostraron que es estable física y químicamente con el diluyente de solución salina al 0,9 % para administración IV y es compatible con las bolsas y tubos IV de uso común. Adicional a lo anterior, presentan un ensayo de estabilidad para 35 días con producto diluido en solución salina al 0,9 % y a condiciones de almacenamiento prolongadas de 35 días a una temperatura entre 2 °C y 8 °C , seguido de 48 horas a 30 °C (lo que dio como resultado que el tiempo total del estudio de 37 días), brindando como resultados datos que indican que el producto es física y químicamente estable en diluyente salino al 0,9 % para administración IV durante un máximo de 35 días a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, seguido de 2 días a una temperatura de hasta 30 °C y es compatible con los materiales de montaje de tubos y bolsas intravenosas de uso común. De acuerdo a lo anterior es procedente autorizar las nuevas condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido las cuales quedaran en adelante de la siguiente manera: *"Medicamento diluido: Uso durante 35 días almacenado a temperatura entre 2 y 8°C más 48 horas adicionales a temperatura que no exceda los 30°C en solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia."*

Que como soporte para lo solicitado en el numeral 2 adjuntan a folios 50 al 72 del presente radicado *la Información para prescribir/Inserto Versión 3, Septiembre del 2020* ajustando la sección (*6.3 Precauciones especiales de almacenamiento)* en conformidad con el cambio relacionado en el numeral 1. En la documentación se aclara que los demás textos de la *Información para prescribir/Inserto Versión 2, abril de 2020* autorizado bajo Resolución No. 2021049526 del 05/11/2021 y vigente a la fecha no fueron modificados, solo se realizó el ajuste relacionado con la presente modificación.

Que la modificación solicitada no impacta los artes del material de envase y empaque del producto de referencia, por lo tanto, continuarán siendo los previamente aprobados mediante la resolución No. 2019036652 de 22/08/2019.

Que la modificación solicitada no afecta las características de calidad del principio activo y del producto terminado lo cual se demuestra de acuerdo con la información técnica allegada.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 del Decreto 677 de 1995 y el artículo 18 del Decreto 1782 de 2014; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2019036652 de 22/08/2019 que concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 para el producto MVASI®, en la modalidad Importar y Vender, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en Puerto Rico, en el sentido de **APROBAR**:

1. El cambio en las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido **A:** *"Medicamento diluido: Uso durante 35 días almacenado a temperatura entre 2 y 8°C más 48 horas adicionales a*

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

RESOLUCIÓN No. 2023005701 DE 16 de Febrero de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1782 de 2014 y Ley 1437 de 2011.

temperatura que no exceda los 30°C en solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia."

2. La Información para prescribir/Inserto Versión 3, septiembre del 2020 allegado mediante radicado No. 20201178386 de 01/10/2020 a folios 50 al 72 respetivamente, por las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, de conformidad con lo establecido en el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 16 de Febrero de 2023

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
EL DIRECTOR TÉCNICO(E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scifuentesm, Técnico: iriverac Revisó: aforeroe

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

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:** 20201145668 **FECHA:**20/08/2020

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 del 22 de agosto de 2019, el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, en la modalidad de importar y vender el producto MVASI®, a favor de Amgen Manufacturing Limited ubicado en PUERTO RICO.

Que mediante Resolución 2021020576 del 27/05/2021 el INVIMA modificó la Resolución No. 2019036652 del 22/10/2019, que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, a favor de la sociedad Amgen Manufacturing Limited ubicado en PUERTO RICO, para el producto MVASI®, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de APROBAR:

1. El cambio de dirección del importador Amgen Biotecnológica S.A.S a: carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante Radicado No. 20201145668 radicado el 2 de agosto de 2020, la señora ANGELA MARIA CRUZ POMBO en calidad de representante legal de la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario en mención, respecto a:

1. Incluir la reacción adversa Aneurismas y disecciones arteriales en las tablas 1 y 2 de las reacciones adversas aprobadas.
2. Evaluar y aprobar de la Información para Prescribir e Inserto versión 2 de abril de 2020.

Que mediante radicado No. 20201158375 de 07/09/2020, la señora ANGELA MARIA CRUZ POMBO, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED, realiza anexo al expediente en el cual se realiza modificación de Reacciones adversas y se allega Información para Prescribir e Inserto versión 2 de agosto de 2020.

Que mediante Resolución No. 2021049526 del 5 de noviembre de 2021, el INVIMA resolvió MODIFICAR la Resolución No. 2019036652 del 22/08/2019 que concedió Registro Sanitario número INVIMA 2019MBT-0019239 a favor AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, para el producto MVASI®, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de APROBAR:
1. la Información para prescribir e inserto versión 2 abril de 2020, allegado mediante escrito No. 20201145688 del 20/08/2020, del cual reposa fiel copia en el expediente. (folios 109 a 149).
2. Nuevas Reacciones adversas (…)

Que mediante radicado No. 20211246091 del 22/11/2021, la señora ANGELA MARIA CRUZ POMBO, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, presentó recurso de reposición contra la Resolución No. 2021049526 del 5 de noviembre de 2021.

ARGUMENTOS DEL RECURRENTE

Frente a la documentación técnico/legal allegada bajo radicado No. 20211246091 del 22/11/2021, la interesada presenta los siguientes argumentos:

Frente a los argumentos de la Dirección Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, por medio de los cuales se resolvió aprobar la modificación del Registro Sanitario del producto Mvasi®, el interesado manifiesta:

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

3.1. El INVIMA no consideró el alcance al radicado No. 20201145668 del 20 de agosto del 2020, realizado mediante radicado No. 20201158375 del 07 de septiembre de 2020, mediante el cual se incluía la modificación de información de seguridad y la actualización de la fecha de la Información Para Prescribir / Inserto a versión 2 de agosto de 2020.

3.2. Respecto del punto inmediatamente anterior, es fundamental que su Despacho tenga en cuenta el Artículo 5 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, por medio del cual se establece la siguiente disposición:

(…)

ARTÍCULO 5. DERECHOS DE LAS PERSONAS ANTE LAS AUTORIDADES. En sus relaciones con las autoridades toda persona tiene derecho a:

(…)

8. A formular alegaciones y aportar documentos u otros elementos de prueba en cualquier actuación administrativa en la cual tenga interés, a que dichos documentos sean valorados y tenidos en cuenta por las autoridades al momento de decidir y a que estas le informen al interviniente cuál ha sido el resultado de su participación en el procedimiento correspondiente.

(…)

(Subrayado, Cursiva y Negrita por fuera del texto original)

3.3. Así las cosas, es menester que su Despacho tenga en cuenta lo transcrito anteriormente del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, toda vez mediante el radicado No. 20201158375 de 7 de septiembre de 2020 se presentó alcance al radicado inicial, solicitando valoración de información adicional, la cual debía ser tenida en cuenta al momento de resolver el trámite. Por lo que, al no existir valoración de la información allegada, se incumplió con lo consignado dentro del numeral 8 del Artículo 5 de la Ley 1437 de 2011.

3.4. Debe considerar su Despacho que mediante Oficio No. 1101-1722-18 la Oficina Asesora Jurídica del Invima concluyó que un usuario puede presentar un alcance al radicado antes del estudio técnico y legal de un trámite, y hasta el momento de la notificación del acto administrativo que resuelve, por lo cual, el Alcance citado debía haber sido valorado por su Despacho.

3.5. No tener en cuenta los argumentos e información allegados mediante el radicado 20201158375, mediante el cual se incluía la modificación de información de seguridad y la actualización de la fecha de la Información Para Prescribir / Inserto a versión 2 de agosto de 2020 podría configurar entonces una falsa motivación del Acto Administrativo.

3.6. Al respecto, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, C.P. Milton Chaves García, en sentencia del 26 de julio de 2017 Radicación número: 11001-03-27-000-2018 00006-00 (22326) señaló lo siguiente:

“Sobre la falsa motivación, la Sección Cuarta ha precisado que esta "causal autónoma e independiente se relaciona directamente con el principio de legalidad de los actos y con el control de los hechos determinantes de la decisión administrativa. Para que prospere la pretensión de nulidad de un acto administrativo con fundamento en la causal denominada falsa motivación, la Sala ha señalado que "es necesario que se demuestre una de dos circunstancias: a) O bien que los hechos que la Administración tuvo en cuenta como motivos determinantes de la decisión no estuvieron debidamente probados dentro de la actuación administrativa; o b) Que la Administración omitió tener en cuenta hechos que sí estaban demostrados y que si hubiesen sido considerados habrían conducido a una decisión sustancialmente diferente". Por su parte, en cuanto a la falta o ausencia de motivación, la Sección Cuarta ha señalado lo siguiente: "La motivación de un acto implica que la manifestación de la administración tiene una causa que la justifica y debe obedecer a criterios de legalidad, certeza de los hechos, debida calificación jurídica y apreciación razonable; los motivos en que se instituye el acto deben ser ciertos, claros y objetivos. Los motivos del acto administrativo deben ser de tal índole, que determinen no sólo la expedición de un acto administrativo sino su contenido y alcance; la motivación debe ser clara, puntual y suficiente, hasta tal punto que justifique la expedición de los actos y que suministre al destinatario las razones de hecho y de derecho que: inspiraron la producción de los mismos”

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

(Subrayado, Cursiva y Negrita por fuera del texto original)

3.7. En el caso concreto, es claro que, si el Invima hubiese tenido en cuenta el radicado No. 20201158375 del 7 de septiembre del 2020 la decisión hubiera sido sustancialmente diferente, por lo que se configura la causal de falsa motivación, que puede dar lugar a la nulidad de los Actos Administrativos, tal y como lo señala el Consejo de Estado. Sala de lo Contencioso Administrativo.

Sección Cuarta. Sentencia del 16 de septiembre de 2010. C.P. Hugo Bastidas Radicación número: 25000-23-27-000-2005-00279-01(16772):

"Sobre esta causal de anulación la Sala ha precisado que "(…) es el vicio que afecta el elemento causal del acto administrativo, referente a los antecedentes legales y de hecho previstos en el ordenamiento jurídico para provocarlo, es decir, que las razones expuestas por la Administración al tomar la decisión sean contrarias a la realidad. La causa o motivo de los actos administrativos (elemento causal) se conforma de los fundamentos de hecho y de derecho que son los que determinan la decisión que la Administración adopta, así cuando existe falsa motivación, se entiende que la sustentación fáctica en que se apoya no corresponde a la realidad."

(Subrayado, Cursiva y Negrita por fuera del texto original)

3.8. En armonía con lo anterior, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Segunda – Subsección B, siendo Magistrado Ponente el Doctor Víctor Hernando Alvarado Ardila, en Sentencia del 23 de febrero de 2011, Radicación número: 17001233100020030141202(0734-10), expresó lo siguiente:

"(…) la Sala se permite citar las siguientes referencias doctrinales, de acuerdo con las cuales el examen judicial de las facultades discrecionales reclama, entre otros aspectos, la congruencia y coherencia de la Administración al momento de tomar la decisión, de manera que si la misma resulta completamente ajena a la realidad o a pronunciamientos que la misma haya hecho respecto de dicha situación en otros momentos, se rompe la razonabilidad que debe acompañar

el ejercicio de las mentadas facultades de discrecionalidad :

"(...) arbitrario, y por tanto constitucionalmente prohibido es todo aquello que es o se presenta como carente de fundamentación objetiva, como incongruente o contradictorio con la realidad que ha de servir de base a toda decisión (...) - Fernández, Ramón Tomás, Discrecionalidad Administrativa y Constitución cit., Tecnos, Madrid, página 84(…)" (Negrilla y subrayado fuera del texto original.)

3.9. Debe tener en cuenta su Despacho que la motivación de los Actos Administrativos es pilar fundamental para poder negar o conceder un derecho al administrado y para resolver peticiones sin que se afecten las garantías y derechos de los administrados. Al respecto, la jurisprudencia colombiana ha entendido el acto administrativo, como "(…) la manifestación de la voluntad de la administración, tendiente a producir efectos jurídicos ya sea creando, modificando o extinguiendo derechos para los administrados o en contra de éstos, tiene como presupuestos esenciales su sujeción al orden jurídico y el respeto por las garantías y derechos de los administrados. (…)". Este requisito mencionado es necesario para que el acto administrativo tenga legitimidad y validez, por lo tanto, si no se contempla una motivación congruente en el mismo, se entendería como nulo, ya que no permitiría ejercer una correcta defensa por parte de los administrados.

3.10. Conforme a lo anterior, la Resolución que se recurre carece de la debida motivación por falta de congruencia entre lo expuesto en la Resolución y los argumentos e información debidamente expuestos y allegados durante el trámite, específicamente en lo que corresponde a la versión del inserto aprobado.

3.11. Por consiguiente, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos debió aprobar la siguiente modificación y documento:

1. Modificación de Reacciones adversas

2. Aprobación de Información para Prescribir e Inserto versión 2 de agosto de 2020

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

PETICION

El interesado solicita al Despacho revocar parcialmente el Artículo Primero de la Resolución No. 2021049526 de 5 de noviembre de 2021 en el sentido de modificar la información de seguridad del producto de referencia, conforme con los argumentos expuestos, y en ese sentido:
APROBAR:
1. Modificación de la sección de Reacciones adversas
2. Aprobación de Información para Prescribir e Inserto versión 2 de agosto de 2020

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por la interesada, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisados los requisitos y formalidades que deben presentar los recursos de reposición, conforme lo ordenan los Artículos 74 y ss del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, el recurso interpuesto por el interesado, cumple con los requisitos de oportunidad y con los señalados en el artículo 77 ibídem.

Que de acuerdo a los argumentos planteados por la interesada en el recurso de reposición allegado bajo radicado No. 20211246091 del 22/11/2021, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, realizó la correspondiente verificación y evaluación del radicado No. 20201158375 de 07/09/2020 allegado como anexo al expediente, concluyendo el trámite de la referencia y corroborando la modificación de reacciones adversas y Información para Prescribir e Inserto versión 2 de agosto de 2020 se ajusta a lo aprobado en actas y a la información disponible para el medicamento de la referencia.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: REVOCAR en todas y cada una de sus partes la Resolución No. 2021049526 de 5 de Noviembre de 2021, por las razones expuestas en la parte considerativa de este proveído, dejando como sigue:

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Modificar *la Resolución No. 2019036652 del 22/08/2019, que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, a favor AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, para el producto MVASI®, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de APROBAR:*

1. *Información para Prescribir e Inserto versión 2 de agosto de 2020, allegado mediante escrito No. 20201158375 de 07/09/2020, del cual reposa fiel copia en el expediente (folio 49 al 71), en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos en el inserto y/o IPP siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.*
2. *Nuevas reacciones adversas*

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy rara (< 1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

• incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE),

• estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,

• reporte espontáneo,

• estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,

• o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023

Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos[b,d], Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante[a]		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[b], Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión[a,b,d]				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica[b], Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible[a,b,d]	Encefalopatía hipertensiva[a]	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva[b,d], Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión[b,d], Tromboembolismo (venoso)[b,d]	Tromboembolismo (arterial)[b,d], Hemorragia[b,d], Trombosis venosa profunda				Microangiopatia trombótica renal[a,b], Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis[b,d], Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía[a]				Hipertensión pulmonar[a], Perforación del tabique nasal[a]
Trastornos	Hemorragia rectal,	Perforación				Úlcera

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
gastrointestinales	Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	gastrointestinal[b,d], Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal[d,e], Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				gastrointestinal[a]
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar[a,b]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas[b,d], Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula[b,d], Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular[a,b] Osteonecrosis no mandibular[a,f]
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria[b,d]					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica [b,c,d]	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales[a,b]
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementarios	Reducción en el peso					

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

a. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".

b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

c. Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

d. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.

e. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso[a,b] Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante[c]
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[a], Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión[a,b,c]

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023

Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica[a]	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible[a,b,c] Encefalopatía hipertensiva[a]
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva[a,b] Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión[a,b]	Tromboembolismo arterial[a,b], Hemorragia[a,b], Tromboembolismo (venoso)[a,b], Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal[b,c], Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis[a,b], Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar[c], Perforación del tabique nasal[c]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal[c,d], Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal[b,c], Úlcera gastrointestinal[c], Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar[b,c]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas[a,b], Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula[a,b], Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular[b,c]
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria[a,b]				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica[a,b]
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales[a,c]
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

a. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

b. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.

c. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".

d. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con carcinoma ovárico, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando desde el aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratadas con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo de radiación previa (3,6%).

Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de las pacientes tratadas con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes (≥ 0,1% a < 1%) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio.

En muy pocas situaciones ocasiona la descontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y, por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la descontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la descontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (ver a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva principalmente en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapa sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo.

Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m2. Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m2 cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β-HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anormalidades de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metástasico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara) (ver también la sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (ver también la sección 4.4 y *Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión* mencionadas anteriormente)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también la sección 4.4 e *Hipertensión* en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (ver también la sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para mayor información sobre *Proteinuria* ver la sección 4.4 y *Proteinuria* en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (ver también la sección 4.4)
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver la sección 4.8, Población pediátrica)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (ver sección 4.6)

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

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

RESOLUCION No. 2023057505 DE 6 de Diciembre de 2023
Por la cual se RESUELVE un recurso de reposición

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 Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y la Ley 1437 de 2011.

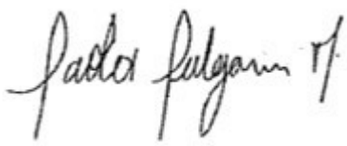
ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, contra la presente resolución no procede recurso alguno, esto es de conformidad en los términos señalados en artículo 87 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo Ley 1437 de 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 6 de Diciembre de 2023.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
DIRECTOR TÉCNICO(E) DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: jtarazonao, Técnico: lsanabriab Revisó: eguzmana

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

RESOLUCIÓN No. 2023005701 DE 16 de Febrero de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1782 de 2014 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:**20201178386 **FECHA:** 01/10/2020
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019MBT-0019239 **VIGENCIA:** 06/09/2024

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 de 22/08/2019, el INVIMA concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 para el producto MVASI® en la modalidad Importar y Vender, a favor de Amgen Manufacturing Limited ubicado en Puerto Rico.

Que mediante Resolución No. 2022043674 de 21/12/2022, el INVIMA aprobó:

1. La inclusión del establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, como fabricante del producto terminado.

2. La adición de un nuevo tamaño de lote de 30-500Kg, para el nuevo fabricante de producto terminado.

3. Los artes correspondientes a material de envase y empaque (etiqueta, caja plegadiza y sello de seguridad) allegados mediante el radicado No. 20201156607 del 04/09/2020 (folios 553-565).

Que mediante Resolución No. 2021020576 de 27/05/2021, el INVIMA aprobó:

1. El cambio de dirección del importador Amgen Biotecnologica S.A.S a: carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante escrito No. 20201178386 de 1/10/2020, la señor(a) Angela María Cruz Pombo, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de modificación del producto MVASI®, en la modalidad de Importar y Vender, con Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 a favor de Amgen Manufacturing Limited ubicado en Puerto Rico, en el sentido que sea aprobado:

1. El cambio en las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido.

2. Aprobación de la Información para Prescribir e Inserto versión 3 de septiembre de 2020

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por la interesada con radicado inicial No. 20201178386 de 01/10/2020, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que la razón del cambio radica en aumentar la flexibilidad con respecto a la preparación del producto para los proveedores de atención médica, aclarando que la parte microbiológica la recomendación para los usuarios sigue siendo la misma sin ningún cambio, es decir "*El producto debe usarse inmediatamente a menos que el producto reconstituido/diluido se prepare en condiciones asépticas validadas. En los casos en que el producto no se use inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del*

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

RESOLUCIÓN No. 2023005701 DE 16 de Febrero de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1782 de 2014 y Ley 1437 de 2011.

usuario". se presenta un estudio de estabilidad para 48 horas con producto diluido en solución salina al 0,9 % y a condiciones de almacenamiento prolongadas de hasta 48 horas a una temperatura de 2 °C a 30 °C, los dos lotes seleccionados para el estudio provenían del almacenamiento a temperatura entre 2 y 8 °C durante 2 años, los resultados demostraron que es estable física y químicamente con el diluyente de solución salina al 0,9 % para administración IV y es compatible con las bolsas y tubos IV de uso común. Adicional a lo anterior, presentan un ensayo de estabilidad para 35 días con producto diluido en solución salina al 0,9 % y a condiciones de almacenamiento prolongadas de 35 días a una temperatura entre 2 °C y 8 °C , seguido de 48 horas a 30 °C (lo que dio como resultado que el tiempo total del estudio de 37 días), brindando como resultados datos que indican que el producto es física y químicamente estable en diluyente salino al 0,9 % para administración IV durante un máximo de 35 días a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, seguido de 2 días a una temperatura de hasta 30 °C y es compatible con los materiales de montaje de tubos y bolsas intravenosas de uso común. De acuerdo a lo anterior es procedente autorizar las nuevas condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido las cuales quedaran en adelante de la siguiente manera: *"Medicamento diluido: Uso durante 35 días almacenado a temperatura entre 2 y 8°C más 48 horas adicionales a temperatura que no exceda los 30°C en solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia."*

Que como soporte para lo solicitado en el numeral 2 adjuntan a folios 50 al 72 del presente radicado *la Información para prescribir/Inserto Versión 3, Septiembre del 2020* ajustando la sección (*6.3 Precauciones especiales de almacenamiento)* en conformidad con el cambio relacionado en el numeral 1. En la documentación se aclara que los demás textos de la *Información para prescribir/Inserto Versión 2, abril de 2020* autorizado bajo Resolución No. 2021049526 del 05/11/2021 y vigente a la fecha no fueron modificados, solo se realizó el ajuste relacionado con la presente modificación.

Que la modificación solicitada no impacta los artes del material de envase y empaque del producto de referencia, por lo tanto, continuarán siendo los previamente aprobados mediante la resolución No. 2019036652 de 22/08/2019.

Que la modificación solicitada no afecta las características de calidad del principio activo y del producto terminado lo cual se demuestra de acuerdo con la información técnica allegada.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 del Decreto 677 de 1995 y el artículo 18 del Decreto 1782 de 2014; en consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2019036652 de 22/08/2019 que concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 para el producto MVASI®, en la modalidad Importar y Vender, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en Puerto Rico, en el sentido de **APROBAR**:

1. El cambio en las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido **A:** *"Medicamento diluido: Uso durante 35 días almacenado a temperatura entre 2 y 8°C más 48 horas adicionales a*

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

RESOLUCIÓN No. 2023005701 DE 16 de Febrero de 2023
Por la cual se Modifica una Resolución

El Director Técnico(E) de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 1782 de 2014 y Ley 1437 de 2011.

temperatura que no exceda los 30°C en solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia."

2. La Información para prescribir/Inserto Versión 3, septiembre del 2020 allegado mediante radicado No. 20201178386 de 01/10/2020 a folios 50 al 72 respetivamente, por las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, de conformidad con lo establecido en el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 16 de Febrero de 2023

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
EL DIRECTOR TÉCNICO(E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: scifuentesm, Técnico: iriverac Revisó: aforeroe

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

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:** 20231072871
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019MBT-0019239

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 del 22 de agosto de 2019, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, al producto MVASI® en la modalidad de Importar y Vender, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en Puerto Rico.

Que mediante Resolución No. 2021020576 del 27 de mayo de 2021, el INVIMA aprobó el cambio de dirección del importador Amgen Biotecnológica S.A.S., a: Carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante Resolución No. 2021049526 de 05 de noviembre de 2021, el INVIMA aprobó:

1. la Información para prescribir e inserto versión 2 abril de 2020, allegado mediante escrito No. 20201145688 del 20/08/2020, del cual reposa fiel copia en el expediente. (folios 109 a 149).
2. Nuevas Reacciones adversas:

Que mediante Resolución No. 2022043674 de 21 de diciembre de 2022, el INVIMA aprobó:

1. La inclusión del establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, como fabricante del producto terminado.
2. La adición de un nuevo tamaño de lote de 30-500Kg, para el nuevo fabricante de producto terminado.
3. Los artes correspondientes a material de envase y empaque (etiqueta, caja plegadiza y sello de seguridad) allegados mediante el radicado No. 20201156607 del 04/09/2020 (folios 553-565).

Que mediante Resolución No. 2023005701 de 16 de febrero de 2023, el INVIMA aprobó:

1. El cambio en las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido A: "Medicamento diluido: Uso durante 35 días almacenado a temperatura entre 2 y 8°C más 48 horas adicionales a temperatura que no exceda los 30°C en solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia."
2. La Información para prescribir/Inserto Versión 3, septiembre del 2020 allegado mediante radicado No. 20201178386 de 01/10/2020 a folios 50 al 72

Que mediante Resolución No. 2023057505 de 06 de diciembre de 2023, el INVIMA revocó en todas y cada una de sus partes la Resolución No. 2021049526 de 5 de Noviembre de 2021 y aprobó:

1. Información para Prescribir e Inserto versión 2 de agosto de 2020, allegado mediante escrito No. 20201158375 de 07/09/2020, del cual reposa fiel copia en el expediente (folio 49 al 71), en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos en el inserto y/o IPP siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.
2. Nuevas reacciones adversas

Que mediante Resolución No. 2024013031 de 22 de marzo de 2024, el INVIMA aprobó: La ampliación de la vida útil del producto terminado De 24 meses A: Treinta y seis (36) meses, almacenado a una temperatura de 2-8ºC (5ºC).

Que mediante escrito número 20231072871 radicado el 22 de marzo de 2023, la señora Angela María Cruz Pombo en calidad de Representante Legal de la sociedad AMGEN BIOTECNOLÓGIA S.A.S. con

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de modificación al Registro Sanitario del producto MVASI® respecto a la aprobación de los ítems que se relacionan a continuación:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto/IPP Versión 4 de marzo de 2023

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por la interesada, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que una vez revisada la documentación allegada con radicado No. 20231072871, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 9 de 2024. Numeral 3.5.4, emitió el siguiente concepto:

> *"Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / grupo etario, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de la información de inserto e IPP versión 4 de marzo de 2023 allegados mediante radicado 20231072871, para el producto MVASI®, principio activo bevacizumab, en las indicaciones: "Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.*
>
> *Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:*
> *· agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.*
> *· en combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea depacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.*
>
> *Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).*
>
> *En combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.*
>
> *En asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico".*
>
> *La Sala recomienda aprobar como lo solicita el interesado.*
> *- Modificación de dosificación / grupo etario*
> *- Modificación de precauciones y advertencias*
> *- Modificación de reacciones adversas*
> *- Inserto/IPP Versión 4 de marzo de 2023 allegado mediante radicado 20231072871*
>
> *(…)"*

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

Que, conforme al concepto previamente mencionado, se verifica que la información consignada en el Inserto e Información Para Prescribir – IPP (mismo documento) versión 4, marzo 2023 allegado en folio 78 al 101 se ajusta a lo recomendado por la Sala y aprobado en el registro sanitario para el producto MVASI®.

Que una vez revisados los documentos Técnico/ Legales allegados en el radicado de la referencia, y lo previamente expuesto, se encuentra procedente acceder a lo solicitado de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de Decreto 677 de 1995.

En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2019036652 del 22 de agosto de 2019 que concedió Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 a favor AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en Puerto Rico, para el producto MVASI®, en la modalidad de Importar y Vender, en el sentido de **APROBAR:**

1. Nueva dosificación
2. Nuevas precauciones
3. Nuevas reacciones adversas
4. Inserto e Información Para Prescribir – IPP, allegado mediante radicado No. 20231072871 del 22 de marzo de 2023 en folio 78 al 101.

Se aprueba inserto e IPP en lo relacionado con los aspectos farmacológicos. Los criterios de calidad incluidos siguen siendo los aprobados en el registro sanitario y sus modificaciones. Cualquier cambio que se realice en esta información no se entiende autorizado por el Invima.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosificación y modo de administración

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de MVASI, administrada como una infusión intravenosa, es 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

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

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg (ver sección 5.1).

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.
Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

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

Insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años.
No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Método de administración

MVASI es para uso intravenoso. La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente como se describe en la sección 4.4.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

Para instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.4. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.4.

Nuevas precauciones y advertencias

4.4 Precauciones y advertencias

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas (ver sección 4.8)

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales vaginales).

Fístulas no gastrointestinales (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Cicatrización de heridas (ver sección 4.8)

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial (ver sección 4.8)

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (ver sección 4.8)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SEPR, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SEPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Proteinuria (ver sección 4.8)

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial (ver sección 4.8)

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.
Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: bevacizumab debe suspenderse en pacientes con tromboembolismo venoso potencialmente mortal (grado 4) incluida la embolia pulmonar, los pacientes con reacciones tromboembólicas de grado 3 deben ser estrechamente monitorizados.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovasculopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el

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

grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia (ver sección 4.8)

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) / reacciones a la infusión (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico). Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Nuevas reacciones adversas

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (ver sección 4.4).

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

- Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente (≥ 1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy rara (< 1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de grado 3-5 NCI- CTCAE),
- estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,
- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una información detallada sobre estas reacciones.
En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos[b,d], Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante[a]		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[b], Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión[a,b,d]		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica[b], Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible[a,b,d]	Encefalopatía hipertensiva[a]	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva[b,d], Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión[b,d], Tromboembolismo (venoso)[b,d]	Tromboembolismo (arterial)[b,d], Hemorragia[b,d], Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal[a,b], Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis[b,d], Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía[a]				Hipertensión pulmonar[a], Perforación del tabique nasal[a]
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal[b,d], Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal[d,e], Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal[a]

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar[a,b]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas[b,d], Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula[b,d], Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular[a,b] Osteonecrosis no mandibular[a,f]
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria[b,d]					
Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Insuficiencia ovárica [b,c,d]	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales[a,b]
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementarios	Reducción en el peso					

Cuando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los grados y grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

a. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".

b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de *MedDRA* (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).

c. Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.

d. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.

e. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso[a,b] Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante[c]
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia[a], Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión[a,b,c]		Shock Anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica[a]	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible[a,b,c] Encefalopatía hipertensiva[a]
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva[a,b] Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión[a,b]	Tromboembolismo arterial[a,b], Hemorragia[a,b], Tromboembolismo (venoso)[a,b], Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal[b,c], Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis[a,b], Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar[c], Perforación del tabique nasal[c]
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal[c,d], Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal[a,b], Úlcera gastrointestinal[c], Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar[b,c]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas[a,b], Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula[a,b], Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular[b,c]
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria[a,b]				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica[a,b]
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales[a,c]

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de grado 3-5 *NCI-CTCAE*. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado *NCI-CTCAE* se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

a. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
b. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas.
c. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
d. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI) (ver sección 4.4)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con carcinoma ovárico, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando desde el aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento hasta perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2%- 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientestratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratadas con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a

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

0,8%, respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.
Fístulas no GI (ver sección 4.4)

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de las pacientes tratadas con bevacizumab y 1,4% de las pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes (≥ 0,1% a < 1%) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas (ver sección 4.4)

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de grado 3-5 en hasta el 1,8% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión (ver sección 4.4)

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la descontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (ver sección 4.4)

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y, por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la descontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la descontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de grado 3 en hasta el 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI. En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h desencadenaron la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes

tratados con bevacizumab, en comparación con hasta el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (ver a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor (ver sección 4.4)

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva principalmente en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados completos, realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (todos los grados 4) cuando se trataron con bevacizumab, en comparación con 1 caso (de grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo (ver sección 4.4)

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, fueron incluidos pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclinas y bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control fueron similares a las reportadas enotros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMm mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m2. Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m2 cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico) /reacciones a la infusión (ver la sección 4.4 y Experiencia posterior a la comercialización indicado abajo)

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH ≥ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β-HCG sérica negativa, se

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

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

evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anormalidades de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI CTCAE v.3); y todos los grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab (ver secciones 4.4 y 4.8 en Tromboembolismo). En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcoma metastásico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

www.invima.gov.co
@Invimacolombia

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuente); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (ver sección 4.4 y *Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión* mencionadas anteriormente) Shock anafiláctico (rara) (ver también sección 4.4).
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e *Hipertensión* en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para mayor información sobre *Proteinuria* ver la sección 4.4 y *Proteinuria* en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (ver sección 4.4)
	Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8, Población pediátrica)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (ver sección 4.6)

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento

ARTICULO SEGUNDO: **NOTIFICAR** Por medios electrónicos, la presente resolución al representante legal y/o apoderado del titular, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011,

RESOLUCION No. 2024048954 DE 28 de Octubre de 2024
Por la cual se Modifica una Resolución

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

advirtiendo que contra la misma procede únicamente el recurso de reposición que deberá interponerse ante la Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA- dentro de los diez (10) días siguientes a su notificación, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de su notificación.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 28 de octubre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTORA TÉCNICA DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

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

RESOLUCIÓN No. 2024013031 DE 22 de Marzo de 2024
Por la cual se APRUEBA una modificación al Registro Sanitario de un Medicamento

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:** 20231324962 **FECHA:** 07/12/2023
REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019MBT-0019239

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 del 22/08/2019, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 para importar y vender el producto MVASI®, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en Puerto Rico.

Que mediante Resolución No. 2022043674 del 21/12/2022, el INVIMA aprobó:

1. La inclusión del establecimiento AMGEN MANUFACTURING LIMITED ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, como fabricante del producto terminado.
2. La adición de un nuevo tamaño de lote de 30-500Kg, para el nuevo fabricante de producto terminado.
3. Los artes correspondientes a material de envase y empaque (etiqueta, caja plegadiza y sello de seguridad) allegados mediante el radicado No. 20201156607 del 04/09/2020 (folios 553-565).

Que mediante Resolución No. 2021020576 del 27/05/2021, el INVIMA aprobó: El cambio de dirección del importador Amgen Biotecnológica S.A.S a: carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante Resolución No. 2023005701 del 16/02/2023, el INVIMA aprobó:

1. El cambio en las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido/diluido A: “Medicamento diluido: Uso durante 35 días almacenado a temperatura entre 2 y 8°C más 48 horas adicionales a temperatura que no exceda los 30°C en solución de Cloruro de Sodio al 0,9%. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser mayores a las 24 horas entre 2°C y 8°C a menos que la dilución se realice en condiciones controladas y validadas de asepsia.”
2. La Información para prescribir/Inserto Versión 3, septiembre del 2020 allegado mediante radicado No. 20201178386 de 01/10/2020 a folios 50 al 72 respetivamente, por las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

Que mediante Radicado No. 20231324962 del 07/12/2023, el Señor Carlos Mauricio Vega Romero, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S, presentó solicitud de modificación de calidad con nivel de Riesgo Moderado al Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, en el sentido de que sea aprobada la ampliación del tiempo de vida útil del producto terminado de 24 meses a 36 meses.

Que mediante Radicado No. 20241033419 del 14/02/2024, el interesado presentó alcance al radicado con el fin de allegar información complementaria.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos allegados por el interesado mediante Radicado No. 20231324962 del 07/12/2023 y alcance No. 20241033419 del 14/02/2024, este despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el interesado manifestó que las modificaciones corresponden a cambios moderados de calidad establecidos en la *“Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos*”, expedida por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Se responsabiliza de garantizar que la información suministrada es auténtica, veraz y cumple con todos los requisitos establecidos en la normatividad sanitaria vigente.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado cumplen los requerimientos de la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos, además de las guías ICH (Q5C): *Stability testing of biotechnological/biological products- Scientific guideline*. Estos fueron

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

RESOLUCIÓN No. 2024013031 DE 22 de Marzo de 2024
Por la cual se APRUEBA una modificación al Registro Sanitario de un Medicamento

El Director Técnico (E) de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima, delegado mediante Resolución número 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022, Ley 1437 de 2011.

realizados en nueve lotes a escala comercial con el fabricante y material de envase actualmente aprobados, y soportan un tiempo de vida útil de 36 meses a condiciones de 2-8°C.

Que se allegaron estudios de estabilidad adicionales, bajo ciclos de temperatura y estudios de transporte, encontrando que no hubo efectos significativos sobre la calidad del producto. Así como estudios de fotoestabilidad, determinando las rutas principales de degradación del mismo.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado conforme a lo establecido en el Decreto 677 de 1995 y Decreto 334 de 2022. En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR la Resolución No. 2019036652 del 22/08/2019**,** que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, para el producto MVASI®, en la modalidad importar y vender, en el sentido de **APROBAR:** La ampliación de la vida útil del producto terminado **De** 24 **A**: Treinta y seis (36) meses, almacenado a una temperatura de 2-8ºC (5ºC).

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

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 22 de Marzo de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá

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

RESOLUCIÓN No. 2025000420 DE 10 de Enero de 2025
Por la cual se MODIFICA de manera automática un Registro Sanitario de un Medicamento

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACIÓN:** 20241245693 **FECHA:** 23/09/2024
REGISTRO SANITARIO:INVIMA 2019MBT-0019239

ANTECEDENTES

Que mediante Resolución No. 2019036652 del 22 de agosto de 2019, el INVIMA concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, al producto MVASI® en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER, a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED, con domicilio en PUERTO RICO.

Que mediante Resolución No. 2021020576 del 27/05/2021, el Invima aprobó el cambio de dirección del importador Amgen Biotecnológica S.A.S., a: Carrera 7 No. 123-35 Piso 6, Bogotá D.C.

Que mediante escrito número 20241245693 radicado el 23/09/2024, el Señor Carlos Mauricio Vera Romero, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Amgen Biotecnológica S.A.S., presentó solicitud de modificación menor de tipo automática al Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239, en el sentido de: Amplificar la vida útil del estándar de referencia primario de bevacizumab (lote 0010085280) y estándar de trabajo de bevacizumab (Lote 0010252825).

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Una vez revisada la información allegada por el interesado, este Despacho procede a realizar las siguientes consideraciones:

Que el Decreto 334 de 2022 *"Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos"*, establece en su artículo 5 las clases de modificaciones a los registros sanitarios de medicamentos , y en su numeral 8 el procedimiento para tramitar las mismas.

De otro lado, se establece que las modificaciones de calidad cuyos cambios se catalogan de riesgo menor, dependiendo del impacto, podrán tramitarse como una notificación de novedad o como una modificación automática, según aplique. Lo cual se establecerá en la guía de modificaciones emitida por el INVIMA, que trata el artículo 6 del Decreto 334 de 2022.

El interesado declaró bajo la gravedad del juramento, que los cambios corresponden a cambios menores de calidad vía automática establecidos en la "G*uía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos biológicos"*, expedida por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Se responsabiliza de garantizar que la información suministrada es auténtica, veraz y cumple con todos los requisitos establecidos en la normatividad sanitaria vigente.

Para acceder a lo solicitado el interesado presentó los documentos técnicos/legales suficientes en garantía a la viabilidad del cambio; sin evidencia de afectación en los atributos de calidad del producto por la modificación realizada.

El INVIMA podrá en el ejercicio de sus actividades de inspección, vigilancia y control o durante las visitas de certificación y auditoría, solicitar información y soportes al titular, sobre cambios o notificaciones implementados previamente, y para los cuales es mandatorio su registro y compilación. Por lo tanto, el titular del medicamento asume la responsabilidad sobre cualquier inconsistencia que se presente entre la

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

RESOLUCIÓN No. 2025000420 DE 10 de Enero de 2025
Por la cual se MODIFICA de manera automática un Registro Sanitario de un Medicamento

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 334 de 2022 y Ley 1437 de 2011.
información suministrada y la que resulte de las acciones que se ejerzan por parte de las Autoridades. Si, en el marco de tales actividades de revisión y control posterior, el INVIMA determina que hay incumplimiento a lo aprobado o informado, se procederá a la aplicación de la(s) medidas sanitarias de seguridad que correspondan.

Que una vez revisados los documentos Técnico/Legales, se encuentra procedente acceder a lo solicitado conforme a lo establecido en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014 y el Decreto 334 de 2022. En consecuencia, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: MODIFICAR DE FORMA AUTOMÁTICA la Resolución No. 2019036652 del 22/08/2019 que concedió el Registro Sanitario número INVIMA 2019MBT-0019239 a favor de AMGEN MANUFACTURING LIMITED con domicilio en PUERTO RICO, con domicilio en STATE ROAD 31, KM 24,6 JUNCOS-PUERTO RICO 00777-4060, para el producto MVASI®, en la modalidad IMPORTAR Y VENDER, en el sentido de **APROBAR** :

1. El cambio de la vida útil o periodo de re-test del estándar de referencia primario de bevacizumab (lote 0010085280) empleado para el Ingrediente Farmacéutico Activo, de 168 meses a: 204 meses.
2. El cambio de la vida útil o periodo de re-test del estándar de referencia de trabajo empleado para el Ingrediente Farmacéutico activo, de 108 meses a: 144 meses.

ARTÍCULO SEGUNDO: Los derechos que se deriven de esta Resolución, quedarán sujetos a lo dispuesto en el Decreto 334 de 2022, al cumplimiento de los demás requisitos exigibles según la normatividad sanitaria vigente en la materia y a las actividades de Inspección, Vigilancia y Control a que haya lugar, por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA.

ARTÍCULO TERCERO: 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 ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los DIEZ (10) días siguientes a su notificación, contados a partir del día siguiente a la notificación de la presente Resolución ante el DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011.

ARTÍCULO CUARTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Se expide en Bogotá D.C., el 10 de Enero de 2025

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

RESOLUCION Nro. 2025004198 del 5 de Febrero de 2025

Por la cual se concede la modificación de aspectos administrativos-legales de 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, Decreto 334 de 2022 y Ley 1437 de 2011.

EXPEDIENTE: 20149223 **RADICACION:** 20241339973 **FECHA:** 2024/12/31

R E G I S T R O S A N I T A R I O No. INVIMA 2019MBT-0019239 **VIGENCIA:**

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20241339973 de fecha 2024/12/31 el Señor(a) CARLOS MAURICIO VERA ROMERO actuando en calidad de apoderado y/o representante legal de la sociedad titular o importadora, presentó solicitud de Modificación de Registro Sanitario del producto MVASI® , en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER , en el sentido de que se apruebe: Cambio de Razón Social de Titulares, Importadores y/o Exportadores, Cambio de Razón Social de Fabricantes, Envasadores y/o Acondicionadores Secundarios, Cambio de Razón Social de Titulares, Importadores y/o Exportadores, Cambio de Razón Social de Fabricantes, Envasadores y/o Acondicionadores Secundarios,

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Una vez revisada la información allegada por el interesado (a), este Despacho procede a realizar las siguientes consideraciones:

Que el Decreto 334 de 2022 “Por el cual se establecen disposiciones para la renovación, modificación y suspensión de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos; de información y publicidad de medicamentos y productos fitoterapéuticos; de adopción de medidas para garantizar el abastecimiento de medicamentos de síntesis química, gases medicinales y biológicos; y se dictan otras relacionadas con estos productos”, establece en su artículo 5:

“Artículo 5. Clases de modificaciones al registro sanitario. Las modificaciones al registro sanitario de medicamentos de síntesis química, gases medicinales, biológicos y homeopáticos, de acuerdo al nivel de riesgo e impacto sobre el producto, se clasifican en:

5.1 Modificaciones administrativo-legales: Implican cambios en la información del registro sanitario, que no versan sobre calidad, seguridad y eficacia del medicamento, pero que pueden conllevar a cambios en el contenido del acto administrativo por el cual se otorgó el registro sanitario, los cuales dependiendo del cambio, podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación del INVIMA, lo cual será definido en las guías por producto de las que trata el artículo 6 del presente decreto(…)”.

De otro lado, el Numeral 8,1 del Artículo 8 del precitado Decreto establece:

“Artículo 8. Procedimiento para tramitar las modificaciones. Las solicitudes de modificación al registro sanitario, se presentarán en cualquier momento, dentro de la vigencia del mismo, diligenciando la información en los formatos que defina Ei INVIMA, con observancia de lo determinado en las guías de que trata el artículo 6 del presente decreto por medicamento y se tramitarán de la siguiente forma:

8.1 Aspectos administrativos-legales: El titular del registro sanitario o su apoderado, radicará ante el INVIMA la solicitud, anexando la documentación soporte de la misma, según lo establecido en la guía emitida por el INVIMA. Dependiendo del cambio podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación previa, lo cual será definido en las guías por producto de las que trata el artículo 6 del presente decreto.

8.1 Aspectos administrativos-legales: El titular del registro sanitario o su apoderado, radicará ante el INVIMA la solicitud, anexando la documentación soporte de la misma, según lo establecido en la guía emitida por el INVIMA. Dependiendo del cambio podrán hacerse como una notificación de novedad o requerirá aprobación previa, lo cual será definido en las guías por producto de las que trata el artículo 6 del presente decreto.

Para el caso de cambios que requieran aprobación previa, el INVIMA tendrá un (1) mes siguiente a la radicación para expedir el correspondiente acto administrativo de modificación al registro sanitario. Estas modificaciones podrán ser implementadas por el titular, una vez el INVIMA emita el acto administrativo que la aprueba.

Si dentro del término antes mencionado, el INVIMA determina que necesita información adicional o aclaración a los documentos presentados, esa entidad podrá requerir al titular del registro sanitario, por una única vez, para que aclare o allegue información. El titular tendrá un plazo de un (1) mes, contado a partir de la comunicación del auto de requerimiento respectivo, para radicar la respuesta correspondiente, salvo que antes de vencer el plazo concedido solicite prórroga hasta por un término igual. Si dentro de este plazo, el interesado no allega la información solicitada, se entenderá que desiste de la petición y, en consecuencia, el INVIMA procederá a declarar el desistimiento de la petición.

A partir del día hábil siguiente al que el titular aporte los documentos o informes requeridos, se reactivará el término para resolver la solicitud de modificación que requiera aprobación previa mediante acto administrativo."

Que, revisada la solicitud se evidencia que la misma corresponde a las denominadas por la norma como modificación de aspectos administrativos-legales y que el interesado (a) ha manifestado cumplir con los requisitos antes descritos, por lo tanto, este despacho accede a su solicitud.

Que los artes de material de empaque que se vean impactados por una modificación administrativo-legal del registro sanitario, podrán ser agotados hasta finalizar inventario sin tener que solicitar autorización de agotamiento (artículo 23 del Decreto 334 de 2022).

Así mismo, el Decreto 334 de 2022, en su artículo 9, dispuso que:

"(…) El INVIMA, podrá en el ejercicio de sus actividades de inspección, vigilancia y control o durante las visitas de certificación y auditoría, solicitar información y soportes al titular, sobre cambios o notificaciones implementados previamente, y para los cuales es mandatorio su registro y compilación o aquellos que son objeto de notificación al INVIMA, según el artículo 8 del presente decreto. (…)

Si, en el marco de tales actividades de revisión y control posterior, el INVIMA determina que hay incumplimiento a lo aprobado o informado, se procederá a la aplicación de la(s) medidas sanitarias de seguridad que correspondan."

En mérito de lo expuesto, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: MODIFICAR DE FORMA AUTOMÁTICA la Resolución que concedió/renovó el Registro Sanitario No. INVIMA 2019MBT-0019239 , para el producto MVASI® , en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER en el sentido de APROBAR;

Cambio o actualización de

Para Cambio de Razón Social de Titulares, Importadores y/o Exportadores : Aprobar el cambio de razón social del titular siendo de ahora en adelante: AMGEN MANUFACTURING LIMITED LLC ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060

Para Cambio de Razón Social de Fabricantes, Envasadores y/o Acondicionadores Secundarios : Aprobar el cambio de razón social del fabricante de producto terminado y acondicionador siendo de ahora en adelante: AMGEN MANUFACTURING LIMITED LLC ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060

Para Cambio de Razón Social de Titulares, Importadores y/o Exportadores : Aprobar el cambio de razón social del titular siendo de ahora en adelante: AMGEN MANUFACTURING LIMITED LLC ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060

Para Cambio de Razón Social de Fabricantes, Envasadores y/o Acondicionadores Secundarios : Aprobar el cambio de razón social del fabricante de producto terminado y acondicionador siendo de ahora en adelante: AMGEN MANUFACTURING LIMITED LLC ubicado en State Road 31, Km 24.6, Juncos, Puerto Rico, 00777-4060

ARTICULO SEGUNDO: Los derechos que se deriven de esta Resolución, quedarán sujetos a lo dispuesto en el Decreto 334 de 2022, al cumplimiento de los demás requisitos exigibles según la normatividad sanitaria vigente en la materia y a las actividades de Inspección, Vigilancia y Control a que haya lugar, por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA.

ARTICULO TERCERO: por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular del registro sanitario, 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 de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO CUARTO: La presente resolución rige a partir de la fecha de ejecutoria.

COMUNIQUESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 5 de Febrero de 2025

La impresión en soporte cartular (papel) es una reproducción del documento original que se encuentra en formato electrónico firmado digitalmente, cuya representación digital goza de plena autenticidad, integridad y no repudio, en cumplimiento de la ley 527 de 1999 (Artículos 6 a 13 y 28) y de la ley 962 de 2005 (Artículo 6)

NOTA: La información consignada es fiel copia de la inscrita en la Base de Datos de Registros Sanitarios del INVIMA a la fecha de su expedición. El documento electrónico se puede consultar en la dirección http://www.invima.gov.co

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS BIOLÓGICOS