

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20221211398 del 14/09/2022, la señora Rocio Esmeralda Villamil Gil, actuando en calidad de apoderada de la sociedad Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S, solicitó la concesión del Registro Sanitario Nuevo para el producto ABXEDA E®, a favor de LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S con domicilio en Palmira, Valle del Cauca-Colombia, de acuerdo con lo establecido en el Artículo No. 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Información Para Prescribir versión 1 e Inserto para el paciente versión 1

Que mediante radicado No. 20231246993 del 18/09/2023, el señor Santiago Forero Arenas, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S, allegó información relacionada con la indicación del producto.

Que mediante Auto No. 2024002246 del 21/02/2024, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los requerimientos concernientes a aspectos de Farmacológicos, Farmacéuticos y Legales.

Que mediante radicado No. 20241066963 del 19/03/2024, la señora Lizeth Constanza Buitrago Cortés, actuando en calidad de apoderada de Laboratorios Puly Pharmaceutical S.A.S, solicitó prórroga para dar respuesta al referido auto.

Que mediante radicado No. 20241079136 del 04/04/2024, la señora Ana María Echenique Espínola, actuando en calidad de representante legal de la sociedad Laboratorio Franco Colombiano – Lafrancol S.A.S, allegó respuesta al auto previamente mencionado.

Que mediante radicado No. 20241298399 del 19/11/2024, la señora Lizeth Constanza Buitrago, actuando en calidad de apoderada de Laboratorios Puly Pharmaceutical S.A.S, allegó certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20221211398 del 14/09/2022, radicado de respuesta auto No. 20241079136 del 04/04/2024, y los radicados que reposan dentro del expediente, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 "*Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública*", contempló en su Artículo No. 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 del 2024 numeral 3.2.1, recomendó aprobar la Evaluación Farmacológica e inclusión en norma farmacológica 6.0.0.0.N10.

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 21 del 2024 numeral 3.2.1, recomendó aprobar el PGR versión 1.0 del producto ABXEDA E®. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Que una vez revisado el Inserto, Información para prescribir e instructivo de uso Versión 1 allegados mediante radicado de respuesta de auto No. 20241079136 del 04/04/2024, corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 21 del 2024 numeral 3.2.1, que conceptuó aprobar la Evaluación Farmacológica del producto ABXEDA E®, además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. ES/025/20 expedido por la Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios de España, avala que el establecimiento GH GENHELIX S.A ubicado en Edificio Genhelix Parque Tecnológico de Julia Morros Armunia León 24009 en Leon - España, se encuentra autorizado para la fabricación de sustancias activas mediante procesos biológicos (anticuerpos monoclonales), documento vigente hasta el 12/12/2022.

No obstante, realizada la consulta en la página web oficial de la EUDRA con el objeto de verificar la vigencia de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura del establecimiento GH GENHELIX S.A ubicado en Edificio Genhelix Parque Tecnológico de Julia Morros Armunia León 24009 en Leon - España conforme lo estipula el Artículo 7 del Decreto 335 de 2022, se evidencio que el periodo de validez de dicha certificación en BPM se extiende hasta el 26/10/2025 bajo certificado No. 2468/22. Lo anterior, siempre y cuando el certificado de BPM haya sido adjunto al momento de la radicación del trámite con el cumplimiento de los requisitos de apostilla o consularización y legalización con traducción oficial al español de acuerdo al Artículo 251 del Código general del proceso y el mismo haya vencido en la entidad en la espera de ser estudiado.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. ES/113HVI/24 expedido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, avala que el establecimiento UNIVERSAL FARMA S.L ubicado en C/El Tejido, 2, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España, el cual se encuentra autorizado para la fabricación de medicamentos biológicos de tipo biológico (Biotecnológicos), documento vigente hasta el 27/06/2027.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. ES/022/24 expedido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, avala que el establecimiento MANANTIAL INTEGRAL, S.L.U. ubicado en Polígono industrial Neinor-Henares, E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880 Madrid, España, se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario de medicamentos, documento vigente hasta el 11/01/2027.

Que mediante Resolución No. 2024034713 del 25/07/2024, el INVIMA certificó el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura - BPM del establecimiento OPERACIONES NACIONALES DE MERCADO LTDA - OPEN MARKET LTDA con domicilio en la carrera 69 No. 21 – 63 Bodegas 1 y 6 de Bogotá D.C, para el acondicionamiento secundario de medicamentos estériles con base en principios activos que requieren áreas especiales de manufactura en todas las formas farmacéuticas que requieren cadena de frio, con vigencia hasta el 21/08/2027.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca ABXEDA E®, cuyo titular es la sociedad MABXIENCE RESEARCH SL, quien autoriza al titular del Registro Sanitario la sociedad LABORATORIO INTERNACIONAL S.A.S, para que utilice esta marca en el territorio colombiano, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5, con vigencia hasta 24/01/2033.

Que revisada la documentación los estudios de estabilidad (realizados para los lotes fabricados y usando como material de envase (Vial de vidrio tipo I) soportan 3 años de Vida útil, mediante estudios de estabilidad naturales de 36 meses en condiciones de temperatura entre 2 y 8°C; cumpliendo con lo solicitado en la Resolución No. 3690 de 2016.

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

Que los artes de material de envase y empaque (Etiqueta y Caja plegadiza) allegados mediante radicado No. 20221211398 del 14/09/2022, cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014 por la ruta de estudio de Comparabilidad y es un biosimilar de Avastin®.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

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

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto ABXEDA E®, a favor de la sociedad LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S con domicilio en Palmira, Valle del Cauca-Colombia, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 21 del 2024 numeral 3.2.1.

ARTÍCULO SEGUNDO: Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO: **ABXEDA E®**
REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA2024MBT-0000123**
RUTA DE ESTUDIO: Comparabilidad
MODALIDAD: Importar y vender
TITULAR: LAFRANCOL INTERNACIONAL S.A.S ubicado en Zona Franca del Pacífico Km 6 Vía Cali Yumbo Aeropuerto Supermanzana G BG 11-Palmaseca, Palmira, Valle del Cauca-Colombia.
IMPORTADOR: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. ubicado en la Carrera 1 No. 46 – 84 y Carrera 1A No. 46 A - 28/32 en Cali-Colombia.
FABRICANTE
SUSTANCIA ACTIVA: GH GENHELIX S.A ubicado en Edificio Genhelix Parque Tecnológico de Julia Morros Armunia León 24009 en Leon - España.
FABRICANTE
PRODUCTO TERMINADO: UNIVERSAL FARMA, S.L ubicado en C/EI Tejido, 2, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara, España.
ACONDICIONADOR
SECUNDARIO: MANANTIAL INTEGRAL, S.L.U. ubicado en Polígono industrial Neinor-Henares, E-3, Loc. 23 y 24, Meco, 28880 Madrid, España.
OPEN MARKET LTDA ubicado en Carrera 69 No. 21 -63, Bodegas 1 y 6 en Bogotá, Colombia.
PRINCIPIO ACTIVO: Cada mL de concentrado contiene 25 mg de BEVACIZUMAB.
CONDICIÓN DE VENTA: Venta con fórmula médica.
FORMA FARMACEÚTICA: Concentrado para solución para infusión.
VIA ADMINISTRACIÓN: Perfusión Intravenosa.
PRESENTACIONES
COMERCIALES:
- Caja por un vial de vidrio tipo I por 4mL de solución con tapón de goma clorobutilica que contiene 100 mg de bevacizumab
- Caja por un vial de vidrio tipo I por 16mL de solución con tapón de goma clorobutilica que contiene 400 mg de bevacizumab.

INDICACIONES:

ABXEDA E está indicado en: 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 irreseccable.
- En combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irreseccable 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 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:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con ABXEDA E tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todos los pacientes con fístula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar fístulas cuando reciben tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de Grado 4 (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] versión 3.0) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de ABXEDA E en pacientes con otro tipo de fístulas.

En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ABXEDA E.

Complicaciones en la cicatrización

El bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No debe iniciarse el tratamiento durante al menos los 28 días posteriores a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse el tratamiento cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de ABXEDA E en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. No se dispone de información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio del tratamiento.

Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento. En la mayoría de casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con ABXEDA E debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con ABXEDA E que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con ABXEDA E. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de desarrollar proteinuria cuando reciben tratamiento con bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (NCI-CTCAE v.3) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta en un 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial

En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolia arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron ABXEDA E en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia.

Los pacientes que reciben bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o sean mayores de 65 años, tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con ABXEDA E.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Durante el tratamiento con bevacizumab, los pacientes pueden encontrarse en riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolias pulmonares.

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

El tratamiento con ABXEDA E se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCICTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab presentan un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ABXEDA E en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con ABXEDA E (NCI-CTCAE v.3)

Los pacientes con metástasis no tratadas del SNC fueron excluidos de forma rutinaria de los estudios clínicos con bevacizumab, en base a procedimientos diagnósticos por imagen o a signos y síntomas. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con ABXEDA E en casos de hemorragia intracraneal.

No se dispone de información acerca del perfil de seguridad del bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida ni en pacientes que han recibido una dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior

Página 5 de 21

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

cuando fueron tratados con una dosis completa de warfarina concomitantemente con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden presentar riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave y, en algunos casos, mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (>2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con ABXEDA E.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con ABXEDA E, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con ABXEDA E a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como, por ejemplo, enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia en la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas.

Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

Neutropenia e infecciones

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados solo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente ABXEDA E y bisfosfonatos por vía intravenosa.

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de ABXEDA E no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Se han notificado casos individuales y brotes de reacciones adversas oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de ABXEDA E formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado la pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 meses tras finalizar) el tratamiento.

Embarazo

No hay datos de ensayos clínicos relativos al uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se espera que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves cuando se administra durante el embarazo.

En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos. ABXEDA E está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina. Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo de control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia 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 incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a menor $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a menor $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a menor $1/1000$); muy raras (menor $1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de: • incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),

- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales, o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				

Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
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 renal trombótica ^{a,b} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera 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 eritrodismestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

^aPara obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

^bLos términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^cBasado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

^dPara obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

^eLas fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistula GI-vaginal.

^fObservado solo en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia			
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea			Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular			
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda			Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia			Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, 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			

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fistula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

- a) Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).
- b) Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.
- c) Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.
- d) Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI- vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas
Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal. En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia. Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a menor 1%) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días. En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que, si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI.CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con ABXEDA E. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles menores 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con menor al 1% de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Así mismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3- 5 en hasta el 15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior 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 de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión y Experiencia poscomercialización)

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

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/ml y un valor negativo de β - HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Anomalías de laboratorio

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

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo más joven (65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

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

Población pediátrica

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

En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab. En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y distinto de rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

ABXEDA E no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

INTERACCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina). Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Sobredosis:

La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

DOSIFICACION Y GRUPO ETARIO:

ABXEDA E debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino ABXEDA E se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de ABXEDA E en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de ABXEDA E y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos. La dosis recomendada de ABXEDA E cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con ABXEDA E en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de ABXEDA E es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

ABXEDA E se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de ABXEDA E es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

NORMA FARMACOLOGICA: 6.0.0.0.N10.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:

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

OBSERVACIONES:

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

El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia de este las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto durante la vigencia del Registro sanitario.

Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas

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

RESOLUCIÓN No. 2024056419 DE 9 de Diciembre de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011.

con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL: Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Almacenar a temperaturas entre 2 y 8°C, en el envase y empaque original, protegido de la luz.
EXPEDIENTE No.: 20237880
RADICACIÓN No.: 20221211398

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20221211398 del 14/09/2022, los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR El Inserto e Información para prescribir (IPP), versión 1, allegados mediante radicado de respuesta de auto No. 20241079136 del 04/04/2024.

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales del producto en el material de envase (Vial de vidrio tipo I) almacenado a Temperaturas entre 2 y 8°C soportando 36 meses. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR El plan gestión de riesgo (PGR) versión 1.0, allegado mediante radicado No. 20221211398 del 14/09/2022, Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercializan del producto.

ARTÍCULO SEPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, al representante legal y/o apoderado del titular del Registro Sanitario del contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo Ley 1437 de 2011.

ARTICULO OCTAVO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C, el 9 de diciembre de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TECNICO DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: lleont, Técnico: iriverac Revisó: aforeroe