



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3156-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 4 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000066-16-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000066-16-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto LUMIERE / BEVACIZUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11, 7729/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto LUMIERE para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses el primer año, que deberá contemplar: recopilación de las reacciones adversas e

informes dirigidos a la ANMAT incluyendo informes periódicos de actualización (PSUR) e informes expeditivos, informes de avances y de seguridad incluyendo la causalidad y la relación con el fármaco en cuestión y la notificación de los eventos adversos serios dentro del plazo de 15 días de producidos, ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir el producto LUMIERE / BEVACIZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LUMIERE y nombre genérico BEVACIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será comercializada en la República Argentina por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF2018-08100177-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-08100019-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9°.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10°.- Hágase saber a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. que deberá presentar la actualización del Plan de Gestión de Riesgo cada seis meses el primer año, que deberá contemplar: recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a la ANMAT incluyendo informes periódicos de actualización (PSUR) e informes expeditivos, e informes de avances y de seguridad incluyendo la causalidad y la relación con el fármaco en cuestión y la notificación de los eventos adversos serios dentro del plazo de 15 días de producidos ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 12°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 13°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 14°.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de

Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

**DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL**

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LUMIERE

Nombre Genérico (IFA/s): BEVACIZUMAB

Concentración: vial de 0,2 ml / 5 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección intravitrea

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
BEVACIZUMAB	5.0	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
α , α – trehalosa dihidrato	12.00	mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	1.16	mg
Fosfato sódico dibásico anhidro	0.24	mg
Polisorbato (Tween 20)	0.08	mg
Agua para inyectables	csp 0.2	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico

Envase Primario: Envases conteniendo 1 vial de 2 ml conteniendo 0,2 ml (5 mg) de solución de Bevacizumab (IVI) y los siguientes productos médicos estériles descartables: aguja para extracción (18G x 1 ½" mm x 40 mm, filtro de 5 μ m) jeringa de 1 ml y aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm)

Presentaciones: Envases conteniendo 1 vial de 2 ml conteniendo 0,2 ml (5 mg) de solución de

Bevacizumab (IVI) y los siguientes productos médicos estériles descartables: aguja para extracción (18G x 1 ½" mm x 40 mm, filtro de 5 µm) jeringa de 1 ml y aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm)

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar. Conservar dentro de su envase original, protegido de la luz. No agitar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA

Vía/s de administración: inyección intravítrea

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- PHARMADN S.A., Carlos Villate 5148, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Fabricante de la presentación oftálmica.
- SINERGIUM BIOTECH S.A., Ruta 9 Km 38.7, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Fabricante del producto terminado.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- PHARMADN S.A., Carlos Villate 5148, Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de la sustancia activa.
- LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de producto terminado.
- SINERGIUM BIOTECH S.A., Ruta 9 Km 38.7, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de producto terminado.

Expediente N° 1-0047-1110-000066-16-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.04 09:54:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CULT 30715117564
Date: 2018.04.04 09:54:11 -0300

Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE® Bevacizumab, Solución inyectable Intravítrea
Proyecto de rotulo

000949

**LUMIERE®
BEVACIZUMAB**

Uso Oftálmico
Solución inyectable Intravítrea (IVI)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada vial de 0,2ml de LUMIERE® contiene: 5 mg de Bevacizumab Excipientes: α , α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 1 vial de 2 ml conteniendo 0,2ml (5 mg) de solución de Bevacizumab (IVI) y los siguientes productos médicos estériles descartables: aguja para extracción (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, filtro de 5 μ m) jeringa de 1 ml y aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm).

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C. No congelar. Conservar dentro de su envase original, protegido de la luz. No agitar.

LOTE

VTO

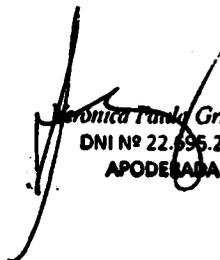
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

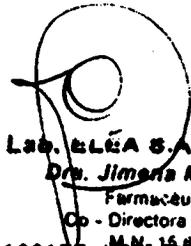
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.


Verónica Paula Grimoldi
DNI Nº 22.696.275
APODERADA


Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.892

IF-2018-08100177-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08100177-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-66-16-9 Rotulo

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.02.22 15:41:23 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.02.22 15:41:26 -03'00'



Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®. Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

LUMIERE®

BEVACIZUMAB

Uso Oftálmico
 Solución inyectable Intravítrea (IVI)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA:

Cada vial de 0,2ml de LUMIERE® contiene: 5 mg de Bevacizumab. Excipientes: α,α-trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s

ACCION TERAPÉUTICA: anticuerpo monoclonal, antiangiogénico.

Código ATC: S01LA

INDICACIONES:

LUMIERE® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del tipo IgG1, de 149 KDa, que se une e inhibe al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) impidiendo su interacción con su receptor (VEGFR) en la superficie de células endoteliales.

Los receptores con los que habitualmente interactúa VEGF son Flt-1n(VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2). La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.

LUMIERE® se produce en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Esta línea celular está genéticamente diseñada para expresar y secretar en el cultivo celular una molécula con la estructura, los atributos fisicoquímicos y biológicos adecuados.

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 APROBADA
 D.N.I. 29.378.925

1

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Mariana M. Durán
 C.U. Directora Técnica
 M.N. 15.693

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT



LABORATORIO EEA
LABORATORIO EEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

ACCION FARMACOLÓGICA:

Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) situados en la superficie de las células endoteliales.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de la administración intravítrea de Bevacizumab oftálmico evaluada en conejos demostró una vida media de 4,32 días en el ojo del animal, detectándose muy pequeñas cantidades de droga en suero.

En macacos las concentraciones intravítreas de VEGF disminuyen en el ojo tratado por al menos 4 semanas, con mínimo efecto sobre el ojo contralateral no tratado. Las concentraciones medias máximas de Bevacizumab en suero se observaron a la semana de administración intravítrea: 1430 ng/ml.

La farmacocinética sistémica de Bevacizumab oftálmico se evaluó en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 15 pacientes con degeneración macular relacionada con la edad a los que se les administró 1,25 mg de Bevacizumab intravítrea en tres dosis (1 dosis mensual, durante 3 meses) y se les realizaron mediciones sanguíneas luego de la 1ª y 3ª dosis en momento basal, a las 3 horas post inyección y en los días 1, 3, 7 y 28 post administración. En este ensayo se obtuvieron los siguientes datos de exposición sistémica de la droga tras la primer dosis (valores medios):

C max: 0,76 nM (DS 0,31), C min 0,44 nM (DS 0,14), área bajo la curva: 15,73 (DS 5,76). Luego de la tercer dosis se observaron las siguientes concentraciones medias: C max:1,47 nM (DS 0,55), C min 0,70 nM (DS 0,29), área bajo la curva: 29,12 (DS 10,36).

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

La dosis recomendada de LUMIERE® es de 0,05 ml (lo que equivale a 1,25 mg de Bevacizumab), administrado en forma de inyección intravítrea única. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas.

LUMIERE® oftálmico es de administración inyectable intravítrea y por tanto debe administrarlo un oftalmólogo con experiencia en este tipo de aplicación.

Como esquema recomendado se sugiere iniciar con una inyección al mes, durante 3 meses, continuando hasta que no se observen signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado.

A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

En caso que los parámetros visuales y anatómicos indiquen a criterio médico que el paciente no se está beneficiando del tratamiento se debe interrumpir el tratamiento con LUMIERE® oftálmico.

La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (p. ej. tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

[Handwritten Signature]
 Lab. EEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Mariela Bernarda Belay
 ALICAPUJANA
 0911 29 112 022

[Circular Stamp]
 Lab. EEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Duran
 ALICAPUJANA
 Co - Dirección Farmacia
 M.N. 11 6822

IF-2018-08100100-APN-DE/UBR#ANMAT




LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución Inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

LUMIERE® oftálmico no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que la exposición sistémica sería menor en el caso de inyección intravítrea, y que el hígado no sería el órgano principal de eliminación, no se considera necesario ninguna consideración especial en esta población.

Insuficiencia renal

LUMIERE® oftálmico no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dado que la exposición sistémica sería menor en el caso de inyección intravítrea, y que la vía renal no sería predominante como mecanismo de eliminación, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LUMIERE® oftálmico en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para administración inyectable por vía intravítrea.

Cada frasco ampolla de LUMIERE® oftálmico, agujas, filtro y jeringa es para un solo uso.

Este medicamento es estéril y no contiene conservantes, por lo tanto una vez extraída la dosis única del frasco ampolla, los sobrantes deben descartarse desde el punto de vista del riesgo de contaminación microbiológica y es independiente de la estabilidad físico química del medicamento conservado refrigerado (2°C a 8°C).

La reutilización de los sobrantes del frasco ampolla, las agujas con filtro y jeringa pueden producir infecciones o lesiones en el paciente. Serán responsabilidad del médico tratante en cuanto a las buenas prácticas asépticas de extracción de la dosis única, de la aplicación y del almacenamiento indicado (2°C a 8°C). Debe descartarse todo sobrante del medicamento no utilizado, por los medios adecuados, según la norma local vigente.

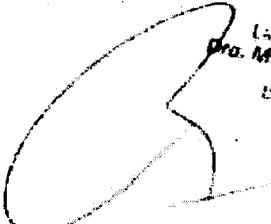
Antes de la administración de LUMIERE® oftálmico se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

Modo de preparación

Utilice una técnica aséptica apropiada, que asegure la esterilidad del medicamento. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, situaciones en las que deberá descartarse.

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracartesta estéril (en caso necesario).

Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica médica. Se


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernartha Belay
 Farmacéutica
 C.M. 11302

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Arriana M. Duján
 Farmacéutica
 C.M. 11302

IF-2018-08100100-APN-DEC/BR/ANMAT



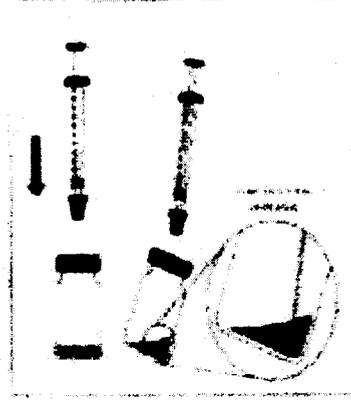
LABORATORIO EEA
LABORATORIO EEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®. Brevetado en Chile, Solución inyectable intravítrea
Función de protección

recomienda que el paciente realice de modo ambulatorio profilaxis preoperatoria con antimicrobiano tópico de amplio espectro y continúe con el tratamiento luego de la administración de LUMIERE® oftálmico intravítrea.
Modo de administración Todos los componentes son estériles y para un solo uso. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad de la visión.

Recuerda que el procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyan el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, uso de barbijos en personal médico y paciente, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario).
 Antes de la inyección se debe propiciar la limpieza y antisepsia de piel y párpados y zona periorcular, la administración una anestesia adecuada (por ej. Propecaina) y de un antibiótico de amplio espectro tópico (por ej. Gatifloxacina), que posteriormente el paciente continuará ambulatoriamente a modo de profilaxis de infecciones por procedimiento.

Para la preparación de LUMIERE® oftálmico en administración intravítrea siga las siguientes instrucciones:

Extraiga todo el líquido asegurándose de que el vial esté en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.



1. Desinfecte la parte exterior del tapón de goma del vial, con desinfectante (Ej. Alcohol al 70% v/v de preparación reciente).
2. Incorpore la aguja para extracción con filtro de 18G x 1½" (1,2 mm x 40 mm, 5 µm, suministrada) a la jeringa de 1 ml (suministrada) usando técnicas asépticas. Inserte la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.
3. Extraiga todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.

[Handwritten signature]
 Lab. EEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Beatriz de la Cruz
 APOTECARIA
 0972 20 310.925

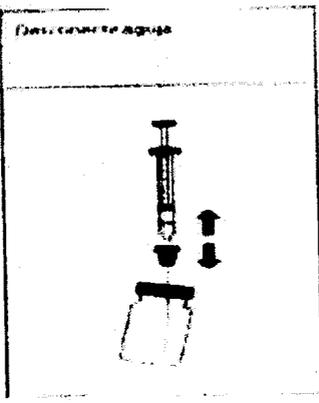
Lab. EEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 CO - Directora Técnica
 M.N. 15.100

IF-2018-08100100-APN-DEC#BR#ANMAT

1304

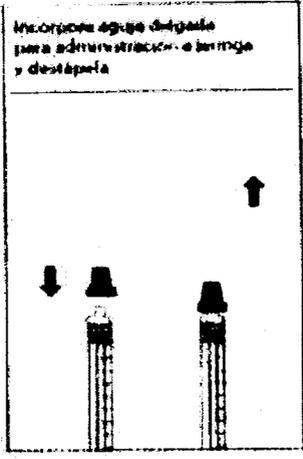
LABORATORIO
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
Proyecto de prospecto



4. Al vaciar el vial, asegúrese que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja.

5. Deje la aguja roma con filtro en el vial y desconéctela de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.



6. Incorpore la aguja para la administración de la inyección de 30G x 1/2" (0,3 mm x 13 mm) que se ha suministrado, a la jeringa con firmeza y de forma aséptica.

7. Quite el capuchón de cierre de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja de la jeringa.
Nota: sujete la aguja para inyección por el cono mientras se retira la cápsula de cierre.


 Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
 Dra. María Susana de Feloy
 APDURM
 D.N.I. 28.878.826

Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Dirección Técnica
 M.R. 15.000

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT

Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución Inyectable Intravítrea
Proyecto de prospecto

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) durante los primeros minutos luego de la aplicación de Bevacizumab, con tendencia a la normalización a los pocos minutos. Sin embargo en casos aislados este descenso no sucedió hasta pasados los 30 minutos. Dado que otros anti VEGF también se han asociado a este evento se sugiere monitorizar la presión intraocular y la perfusión de la cabeza del nervio óptico, instaurando el tratamiento adecuado en caso de ser necesario.

Hemorragias

Durante el uso endovenoso de esta medicación para uso oncológico en dosis 400 veces superiores a las utilizadas en degeneración macular se han reportado: hemorragias, especialmente asociadas al tumor.

El uso intraocular podría asociarse a hemorragia intraocular, que en casos severos puede generar desprendimiento de retina con pérdida de la visión.

Inmunogenicidad

Existe potencial de desarrollo de reacciones inmunes con LUMIERE® oftálmico, como con otros anticuerpos monoclonales.

Se deberá también instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)

No se deberá administrar LUMIERE® oftálmico de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares).

Uso simultáneo en ambos ojos

No se ha estudiado la inocuidad ni eficacia de la administración del tratamiento con Bevacizumab intravítrea en ambos ojos a la vez.

Uso en población pediátrica

Dado que la DMRE es una patología de la adultez, no se han realizado estudios que determinen su eficacia y seguridad en esta indicación.

PRECAUCIONES:

LUMIERE® es Bevacizumab solo para inyección intravítrea

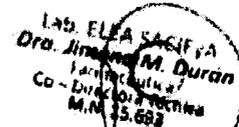
Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible del uso sistémico hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Aunque la dosis oftálmica sea inferior a las sistémicas empleadas en otros tratamientos, sería conveniente que el paciente tenga su presión arterial controlada antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial luego de la terapia, evaluando la corrección necesaria de la medicación antihipertensiva en caso de incrementos tensionales.

Tromboembolismo arterial


LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dr. Mario Bernardo Belay
APL-141378
D.N.I. 29.178.925

7


LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dr. Jimena M. Duran
Farmacéutica
Co - Dirección Técnica
M.A. 15.692

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT




LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

El tratamiento de Bevacizumab podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio). Tener especial precaución en los pacientes que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Trombosis venosa profunda

Existe riesgo de sufrir trombosis venosas profundas, en pacientes en tratamiento con Bevacizumab. Evitar la administración del producto en pacientes con antecedentes previos de trombosis venosas.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab en uso endovenoso, como tratamiento oncológico, y a dosis muy superiores a las utilizadas por vía intravítrea, puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad.

Interacciones con otros medicamentos

No se realizaron estudios de interacción entre Bevacizumab intravítreo administrado para degeneración macular relacionada con la edad y otros fármacos de administración sistémica.

Carcinogénesis-mutagénesis-trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis o mutagenicidad con Bevacizumab. Bevacizumab podría alterar la fertilidad. Monas cynomolgus tratadas con 0,4 a 20 veces la dosis de Bevacizumab sugerida en humanos para cáncer mostraron detención en el desarrollo folicular o ausencia de cuerpo lúteo, así como disminuciones relacionadas con la dosis de peso ovárico y uterino, proliferación endometrial y en el número de ciclos menstruales. Luego de un período de recuperación de 4 a 12 semanas hubo una tendencia sugestiva de reversibilidad. Tras un período de recuperación de 12 semanas, no volvió a observarse detención en la maduración folicular, pero los pesos ovárico se mantuvieron moderadamente disminuidos. La disminución en la proliferación endometrial tampoco se observó a los 12 meses de recuperación, sin embargo el descenso en el peso uterino, ausencia de cuerpo lúteo y reducción en número de ciclos menstruales se mantuvieron.

Fertilidad-Embarazo-Lactancia

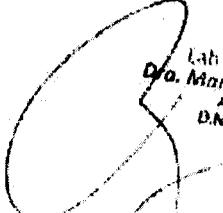
Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con Bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales expuestos por vía sistémica han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones.

Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. En la experiencia postcomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos. Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo


 Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
 Dra. Mariana Fernanda Soley
 ASISTENTE
 D.N.I. 29.318.925

Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
 Dra. Jimena M. Durán
 ASISTENTE
 Cc - Dirección Técnica
 MIV. 15.093

LABORATORIO
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®[®], Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
Proyecto de prospecto

Lactancia:

No se sabe 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 la terapia 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 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.

Anomalías de laboratorio:

En el uso de Bevacizumab sistémico se describe como potenciales anomalías de laboratorio: disminución del recuento de glóbulos blancos, neutrófilos, proteinuria, hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, aumento del RIN.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de administración de LUMIERE® oftálmico puede inducir trastornos visuales pasajeros que podrían afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

La influencia de Bevacizumab sistémico 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.

Uso en pediatría:

Dado que la DMRE es una patología de la adultez, no se han realizado estudios que determinen su eficacia y seguridad en esta indicación.

REACCIONES ADVERSAS:

Se describe a continuación el perfil de seguridad de Bevacizumab oftálmico descrita por una revisión sistemática que reúne 11.018 administraciones intravítreas de Bevacizumab en 4.882 pacientes y un seguimiento medio de 5 meses (rango 3-24 meses) (*Retina* 2011; 31: 1449-60). Se expresan la frecuencia de cada manifestación cada 100 inyecciones y su respectivo intervalo de confianza del 95%:

Endoftalmítis: 0.05 (95% IC: 0.03-0.10), con una tasa acumulativa de 0.04 (95% IC: 0.02-0.14).

Desprendimiento de retina 0.07 (95% IC: 0.04-0.12); desprendimiento sobre el epitelio pigmentario retineano (EPR) 0.07 (95% IC: 0.08-0.28) y desgarros sobre EPR 0.27 (95% IC: 0.18-0.38).

Las reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto tales como iritis, iridociclitis, uveítis y/o vitreítis llegan a 0.25 (95% IC: 0.18-0.35) cada 100 inyecciones.

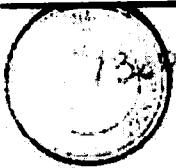
Incremento en la presión intraocular (PIO) es del 0.15 (95% IC: 0.06-0.20) este incremento se observó durante los primeros 2 o 3 minutos luego de la aplicación de Bevacizumab; con tendencia a la normalización en los minutos siguientes excepto en un paciente registrado donde el descenso

Lab. ELEA S.A.C.I.F.Y.A.
Dr. Mario Bernardo Belay
APUNTA 0014
0.01.25.13.025

9

Lab. ELEA S.A.C.I.F.Y.A.
Dr. Mariana M. Durán
C.O. - Dpto. de Oculología
M. 35 693

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT



LABORATORIO ELEM
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

inferior a 30 mmHg no sucedió hasta pasados los 30 minutos. Además del efecto a corto plazo del Bevacizumab sobre la PIO, se han evaluado los cambios a largo plazo sin encontrar cambios significativos entre la PIO basal y la medida en 29 ojos tras múltiples aplicaciones de Bevacizumab (entre 2 y 4) durante 6 meses de seguimiento

La tasa de hemorragias intraoculares (subretinales o vítreas) es del 0.10 (95% IC: 0.05-0.18) cada 100 inyecciones, esta podría ser una complicación asociada al curso natural de la patología retinal con neovasos. La tasa de incidencia de progresión a cataratas al 0.05 (95% IC: 0.01-0.10).

Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son, el disconfort ocular y alteraciones conjuntivales, casi todos ocurridos con una tasa acumulativa menor al 5%.

A nivel sistémico la tasa de eventos efectos adversos acumulada cada 100 aplicaciones intravítreas de Bevacizumab es para eventos cardiovasculares de 0.06 (95% IC: 0.01-0.10), 6 de los pacientes tratados murieron por infarto de miocardio y 4 por historia de hipertensión, enfisema pulmonar, ACV y cardiomiopatía luego de enfermedad prolongada. La tasa de enfermedades vasculares como trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria ilíaca y trombosis de la arteria femoral fue de 0.03 (95% IC: 0.01-0.08), uno de los pacientes tratados tenía historia de trombosis venosa profunda. La tasa de eventos hipertensivos corresponde a 0.15 (95% IC: 0.10-0.21), observándose que en tres de los casos la presión sistólica superaba los 200 mmHg. En un estudio que siguió a los pacientes con monitoreo ambulatorio de la TA se detectó un incremento significativo en la tensión arterial tras la 1ª, 3ª y 6ª semanas en un estudio, no observándose esta significancia en otros dos estudios.

A nivel del sistema nervioso central la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT) cada 100 inyecciones de Bevacizumab fue de 0.07 (95% IC: 0.03-0.11) Uno de los pacientes que presentó ACV tenía historia de este evento previo y se le presentó en luego de la 6ª dosis de tratamiento. Otro paciente con hiperlipemia previo desarrolló un TIA al primer día de tratamiento. Se reportaron 4 muertes por ACV 2 de los cuales tenían otras comorbilidades: un paciente presentaba infarto de miocardio previo, y el segundo se había negado a recibir warfarina por fibrilación auricular preexistente con trombo mural.

El riesgo de eventos tromboembólicos (incluidos infarto agudo de miocardio no fatal, y ACV no fatal así como muerte por causa desconocida) fue de 0.07 (95% IC: 0.03-0.14).

Eventos hemorrágicos serios y no serios sucedieron tras el uso endovenoso de Bevacizumab. En el análisis mencionado no se reportaron hemorragias sistémicas tras el uso intravítreo de Bevacizumab.

En un análisis retrospectivo llevado a cabo en argentina en 6040 casos de inyecciones intravítreas de Bevacizumab encontró que la frecuencia de endoftalmítis fue de 0.03%. Los pacientes tuvieron signos y síntomas de ésta en un caso a los 2 días de la aplicación y el segundo caso a los 10 días. Los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa-negativo* respectivamente. *Arch ophthalm B. Aires* 2010;81:01-3

A continuación se describen los eventos adversos reportados en un estudio clínico de no inferioridad de Bevacizumab vs ranibizumab sobre 1208 pacientes con degeneración macular neovascular (N *Eng J Med* 2011; 364: 1897-908)

Evento adverso	Bevacizumab mensual (n= 286)	Bevacizumab a demanda (n=300)
Muerte de cualquier causa	4 (1.4%)	11 (3.7%)
Eventos aterotrombóticos	6 (2.1%)	8 (2.7%)
IAM no fatal	2 (0.7%)	1 (0.3%)

Dra. ELEA S.A.C.I.F.Y.A.
 Dra. María Bernarda Belay
 ANEP S.A.P.A.
 D.N.I. 29.176.925

Dra. ELEA S.A.C.I.F.Y.A.
 Dra. Amena M. Durán
 ANEP S.A.P.A.
 D.N.I. 28.693

1-11-13

LABORATORIO
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

ACV no fatal	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Muerte cardiovascular	2 (0.7%)	5 (1.7%)
Eventos trombóticos venosos	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Evento isquémico transitorio	0	3 (1%)
Hipertensión	2 (0.7%)	0
Más de un evento sistémico serio	64 (22%)	77 (25.7%)

Evento adverso (MedDRA)	Bevacizumab mensual (n= 286)	Bevacizumab a demanda (n=300)
Desórdenes cardíacos	16 (5.6%)	13 (4.3%)
Infección	11 (3.8%)	18 (6%)
Desórdenes del sistema nervioso	9 (3.1%)	9 (3%)
Complicaciones por el procedimiento	11 (3.8%)	9 (3%)
Neoplasias (benignas / malignas)	5 (1.7%)	9 (3%)
Procedimientos médicos o quirúrgicos	6 (2.1%)	8 (2.7%)
Desórdenes gastrointestinales	6 (2.1%)	9 (3%)
Otra clases de órganos o sistemas	26 (9.1%)	28 (9.3%)
Eventos oculares		
Endoftalmítis	4 (1.4%)	0
Pseudoendoftalmítis	0	0

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido, tratados con dosis muy superiores a las administradas por vía intravítrea se ha observado el perfil de seguridad que se describe a continuación. Tener en cuenta que la vía de administración intravítrea supone mínimo pasaje del fármaco a nivel sistémico, dada la existencia de la barrera hemato ocular, el tamaño de la molécula y la baja dosis de Bevacizumab administrado, motivo por el cual el riesgo de estos eventos podría ser muy inferior a la observada tras la administración sistémica:

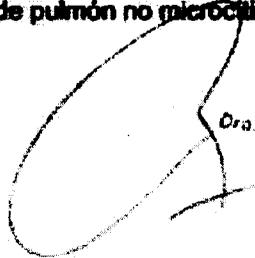
En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

• **Perforaciones gastrointestinales:** en ensayos clínicos se han reportado fistulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3.2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0.2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fistulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los paciente que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

• **Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.**


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 09 43 31 10
 E.M. 29 3 8 25

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimerita Dusan
 Farmacéutica
 Co-Dirigida Técnica
 M.N. 15 543

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT




LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMBERE®, Bevacizumab, Solución Inyectable Intravítrea
 Proyecto de prospecto

localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de Bevacizumab frente al 0,1% del brazo control .

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

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

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con Bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente 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 algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o médicamente significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24h hasta la recuperación a valores inferiores.


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 AUTORIZADA
 CNI 20118925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 AUTORIZADA
 CNI 20118925

13

Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, 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. Posteriormente los pacientes con CPCNP 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 fase III mientras que si se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. 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.

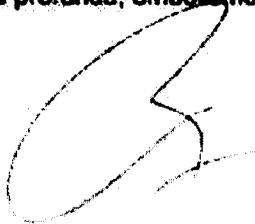
No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron Bevacizumab.

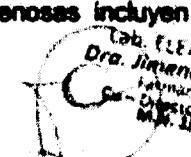
En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con Bevacizumab, en comparación con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

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

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.


 Dra. María Bernarita Beltrán
 Directora Técnica
 U.N.I. 2018072


 Tab. ELEA S.A.C.I.F.A
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Directora Técnica
 M.N. 13.063

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT



Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE® Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (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).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

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 con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, 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 cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los 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 agravamiento de la ICC en esta población.

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

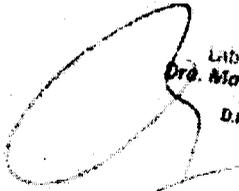
En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron Bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/vincristina/ prednisona (R-CHOP) más Bevacizumab con R-CHOP sin Bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de 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:

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

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan


 LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernerío Belay
 Av. CENSA 11
 D.N.I. 29.318.922


 LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co- Directora Técnica
 M.N. 15.693

1315

laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®. Bevacizumab, Solución inyectable intravítreo
 Proyecto de prospecto

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de Bevacizumab en 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 test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

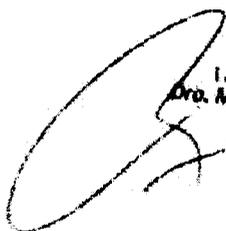
Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodiascisia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: *muy frecuentes* (\geq 1/10), *frecuentes* (\geq 1/100 y $<$ 1/10), *poco frecuentes* (\geq 1/1.000 y $<$ 1/100), *raras* (\geq 1/10.000 y $<$ 1/1.000), *muy raras* ($<$ 1/10.000), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- en reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- estudios de seguridad a partir de la comercialización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.


 Lab. ELEA S.A.C.I.F.A
 Dra. María Demerinda Briley
 ANMAT 1420
 D.M. 17.375.925


 Lab. ELEA S.A.C.I.F.A
 Dra. Hiram A. Durón
 Farmacéutico
 C6 - Inyectivos Inj. Inj.
 M.M. 15.693

136

LABORATORIO
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERES, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

Infecciones e infestaciones: Frecuentes: sepsis, celulitis, absceso^{b,d}, infección, infección en el tracto urinario. Rara: fascitis necrosante^a

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: anemia, linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión^{a,b,c}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica^a, disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia. Rara: síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c} Muy raras: encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva^{a,b}, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión^{a,b}, tromboembolismo venoso^{b,d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{b,d}, hemorragia^{b,d}, trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal^{a,b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: hemorragia pulmonar/ hemoptisis^{b,d}, embolia pulmonar, epistaxis, hipoxia, disfonía^a. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar^a, perforación del tabique nasal^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación gastrointestinal^{b,d}, perforación ileo intestinal, obstrucción intestinal, fistulas rectovaginales^{a,d}, trastorno gastrointestinal, proctalgia. Frecuencia no conocida: úlcera gastrointestinal^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: síndrome de eritrodiaestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: fistula^{a,b}, mialgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular^{a,b}

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuria^{b,d}

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales^{a,b}

Trastornos generales y sit. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

- a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización.
- b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras).
- c- Basado en subestudio.
- d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.
- e- En la descripción de fistula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente.

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de bevacizumab en diferentes indicaciones por vía sistémica y en tratamientos oncológicos y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a

[Handwritten signature]
 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Beatriz de Belay
 ANDES S.A.C.A.
 D.N.I. 29.178.925

[Handwritten signature]
 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Directora Técnica
 M.N. 25.803

1317

Laboratoria
ELEA
LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución Inyectable intravítreo
Proyecto de prospecto

5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, absceso^{a,b}, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad, reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, migraña. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible^{a,b,c}, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: Frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva^{a,b}, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión^{a,b}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial)^{a,b}, hemorragia^{a,b}, tromboembolismo (venoso)^{a,b}, trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal^{a,c}.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/ hemoptisis^{a,b}, embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar^f, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fistulas rectovaginales^{a,b}, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal^{a,b}, úlcera gastrointestinal^c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar^{a,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas^{a,b}, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fistula^{a,b}, migraña, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular^{a,c}.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

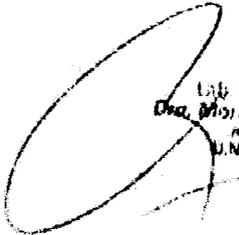
Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y sit. de lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Se describen a continuación reacciones adversas identificadas en la etapa comercial de bevacizumab en el mundo. Dado que estas reacciones se reportan de modo voluntario, en una población de un tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o realizar una relación causal. (si se conoce se indica entre paréntesis la frecuencia en que el mismo evento se manifestó en ensayos clínicos)

Infecciones e infestaciones: fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula (raro).

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos.


 Dra. Mónica Beatriz Belay
 ANCOE/MSIA
 L.N. 29 378.925


 Dra. ELEA SACIYA
 Dra. Jimena M. Duran
 Farmacóloga
 Cd. Directora Técnica
 M.N. 15.893

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT

1312


LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución Inyectable Intravítrea
 Proyecto de prospecto

Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía hipertensiva (muy rara).
Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara).
Trastornos vasculares: microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: perforación del septum nasal (no conocida), hipertensión pulmonar (no conocida), disfonía (frecuente), oclusión de la vena mesentérica.
Trastornos gastrointestinales: úlcera gastrointestinal (no conocida), necrosis intestinal, ulceración de anastomosis.
Trastornos hepatobiliares: perforación de la vesícula biliar (no conocida).
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos.
Trastornos congénitos, familiares y genéticos: se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.
Hematológicos: pancitopenia.
Sistémicos: poliserositis.
Oculares (de información disponible de uso de Bevacizumab oncológico fraccionado para uso en patologías oculares): pérdida permanente de la visión, endoftalmítis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina, incremento de presión intraocular, hemorragias incluso conjuntivales, hemorragias vítreas o retinales, cuerpos flotantes vítreos, hiperemia ocular, dolor ocular o disconfort.

SOBREDOSIFICACION:

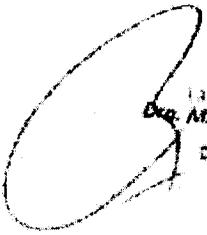
Se desconocen los efectos de la sobredosificación por vía intravítrea. Por reportes de otros fármacos de su clase podría esperarse incremento de la PIO, dolor ocular. En caso de sobredosis vigilar la presión intraocular y trataría si se cree conveniente.
 Pacientes tratados vía sistémica con altas dosis intravenosas (20 mg/kg) cada 2 semanas (la más alta evaluada en humanos) presentaron cefalea 9 de 16 pacientes, siendo de intensidad severa en 3 de ellos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse
-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
-HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777
-CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 vial de 2 ml conteniendo 0,2 ml (5 mg) de solución de Bevacizumab (IVI) y los siguientes productos médicos estériles descartables: aguja para extracción (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, filtro de 5 µm) jeringa de 1 ml y aguja para inyección (30G x ¼", 0,3 mm x 13 mm).

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Beatriz Belay
 Farmacóloga
 D.N.I. 29.178.943


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacóloga
 Co-Directora Técnica
 M.N. 15.650
 IF-2018-05100100-APN-DEC/BR/ANMAT

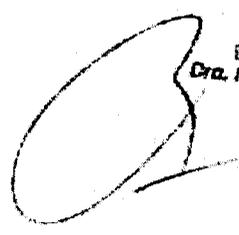


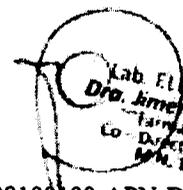
Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Proyecto de prospecto

Conservar en heladera entre 2 y 8°C. No congelar. Conservar dentro de su envase original, protegido de la luz. No agitar.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°
 Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.
 Director Técnico: Fernando Tonaguzzo, Farmacéutico.


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Beatriz de Belay
 Jefe de Laboratorio
 DAT 29.178.925


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Jefa de Laboratorio
 Co-Directora Técnica
 M.M. 15.693

IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08100100-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-66-16-9 PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.22 15:41:08 -0300

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.22 15:41:11 -0300



Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución Inyectable Intravítrea
 Información para el paciente

LUMIERE®
BEVACIZUMAB
 Solución inyectable intravítrea (IVI)

Industria Argentina

Venta bajo receta

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

1. Qué es LUMIERE® y para qué se utiliza
2. Antes de que le administren LUMIERE®
3. Cómo se administra LUMIERE®
4. Cuáles son los posibles efectos adversos de LUMIERE®
5. Conservación de LUMIERE®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LUMIERE® y para qué se utiliza

El principio activo de LUMIERE® es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, es decir un tipo de proteína diseñado para reconocer y adherirse a una estructura específica del cuerpo. LUMIERE® se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (sus siglas en inglés son VEGF). El VEGF induce el crecimiento de los vasos sanguíneos en la mácula o parte central de la retina, y como esos vasos son muy pequeños y tienen paredes frágiles, se filtra líquido, es decir aumenta la permeabilidad de esos vasos, lo que contribuye al desarrollo de degeneración macular exudativa.

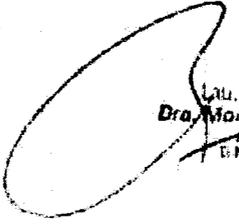
El médico oftalmólogo indica este producto a pacientes adultos que padezcan Degeneración Macular Relacionada con la Edad Neovascular (DMRE) es una enfermedad crónica de la retina, en la que se forman y desarrollan vasos sanguíneos anormales, luego se hace una cicatriz fibrosa y se pierde la capacidad de lectura con una zona ciega en la parte central del campo visual.

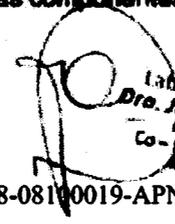
2. Antes de que le administren LUMIERE®

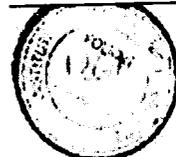
¿Qué personas no deberían recibir LUMIERE®?

Ud. no debe recibir este medicamento si es

- alérgico (hipersensible) a bevacizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.


 LAB. ELEA S.A.C.I.F.A.
 Dra. Mariana M. Durán
 Farmacéutica
 Co-Productora Técnica
 N.º 15.000


 LAB. ELEA S.A.C.I.F.A.
 Dra. Mariana M. Durán
 Farmacéutica
 Co-Productora Técnica
 N.º 15.000
 IF-2018-08100019-APN-DECBR#ANMAT



Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravitrea
 Información para el paciente

- alérgico (hipersensible) a productos derivados de Células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Si padece o sospecha que padece una infección en el ojo o alrededor de su ojo.
- Si presenta inflamación grave dentro de su ojo.
- Mujer y está embarazada

Comuníquese a su médico si cree que padece alguna de estas circunstancias.

Tenga especial cuidado con LUMIERE®

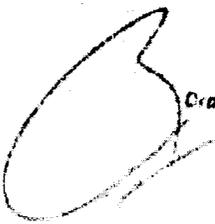
Antes de iniciar el tratamiento con LUMIERE® Ud. debe conocer lo siguiente:

- La administración de productos intravitreos puede aumentar el riesgo de desarrollar una infección ocular o un trastorno ocular grave. Comuníquese a su médico si tiene dolor, disminución de la visión, enrojecimiento (ojo rojo), sensibilidad a la luz, párpados inflamados, o algún otro síntoma que considere extraño.
- Las inyecciones en el ojo pueden aumentar la presión ocular. Posiblemente ud. no se da cuenta de ello; sin embargo luego del tratamiento, su médico puede requerir algunas pruebas adicionales para asegurarse que no padece estas complicaciones.
- Bevacizumab oftálmico podría aumentar el riesgo de hemorragias intraoculares. Su médico controlará de cerca esta eventualidad, que generalmente resuelve espontáneamente, pero en ciertos casos puede indicarle una cirugía ocular llamada vitrectomía. Algunos casos graves pueden llevar a desprendimiento de retina con posibilidad de pérdida de la visión.
- La DMRE es una enfermedad crónica, no existe un tratamiento que la cure definitivamente. LUMIERE® puede colaborar a detener o ralentizar el progreso de la enfermedad

Antes de utilizar LUMIERE® su médico debe conocer:

- ✓ Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad
- ✓ Si está tomando medicamentos o ha estado tomando otros medicamentos, inclusive los de venta libre (sin receta).
- ✓ Si presenta inflamación ocular
- ✓ Si padece infección ocular
- ✓ Si tiene antecedentes de glaucoma o presión ocular alta y con qué se trata.
- ✓ Si tiene antecedentes de hemorragias.
- ✓ Si es hipertenso (tiene presión alta) y qué medicación toma.
- ✓ Si tuvo previamente trombos o coágulos sanguíneos, trastornos en la coagulación (hemorragias) o toma medicamentos que diluyen la sangre (por cualquier razón).
- ✓ Si ud. está embarazada, o tiene deseos o posibilidades de embarazo (no debiera recibir este medicamento estando embarazada).
- ✓ Si está amamantando. (no debe dar el pecho a su bebé durante este tratamiento)

Este medicamento debe ser administrado por un médico y requiere supervisión profesional. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.


 Dra. María Bernarda Riquelme S
 C.R. 123 456 789


 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Directora Técnica
 M.M. 15.693

IF-2018-08100019-APN-DECBR#ANMAT



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítreo
Información para el paciente

3. Cómo se administra LUMIERE®

El tratamiento LUMIERE® debe ser administrado por el oftalmólogo.

Se administra mediante una inyección en el interior del ojo con una aguja fina. El sitio de inoculación es en la parte posterior del ojo, por delante de la retina, en una porción llamada cámara vítrea (ocupada por una sustancia gelatinosa llamada humor o cuerpo vítreo). A este tipo de inyecciones se las conoce como intravítreas.

La administración se efectúa bajo estrictas condiciones de asepsia, equivalentes a las de una cirugía ocular instilando en el ojo gotas de un poderoso bactericida (Iodopovidona), además de un anestésico adecuado y un antibiótico de amplio espectro previo.

Para prevenir posibles infecciones, probablemente su médico le aplique un colirio antimicrobiano un momento antes a la inyección y posteriormente a la misma y le indique continuar con el tratamiento antibiótico en su domicilio. Recuerde utilizar la medicación del modo prescrito, en caso de inquietudes, u omisiones, comuníquese con su médico.

¿Cuánto se administra?

La dosis de LUMIERE® usualmente sugerida es de 0,05 mililitros, es decir 1,25 miligramos de Bevacizumab. Su médico le indicará el esquema y duración de tratamiento. El intervalo entre 2 dosis no debe ser menor a un mes.

Los viales son para uso único. Cualquier resto de producto no utilizado debe eliminarse.

Si olvidó asistir a una cita de administración del producto, comuníquese con su médico para que éste le indique cuándo debe administrarse nuevamente el medicamento. Si tiene pensado suspender el tratamiento con LUMIERE®, pida consejo a su médico.

4. Cuáles son los posibles efectos adversos LUMIERE®

Al igual que todos los medicamentos LUMIERE® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan. No se alarme al leer el listado, quizá ud. no experimente ninguno de estos.

En caso de presentar los siguientes efectos, avise a su oftalmólogo:

- Enrojecimiento, dolor ocular, sensibilidad a la luz o alteraciones visuales, ya que podrían estar relacionados con infección ocular o inflamación del ojo.
- Destellos de luz con cuerpos flotantes (en forma de telarañas) en el campo visual, que progresan a visión borrosa o pérdida de la visión.
- Debilidad o parálisis de la cara, o de miembros, dificultad para hablar o entender, podrían ser signos de accidente cerebrovascular y requerir atención médica inmediata, por lo que debe dirigirse a la guardia.

Durante el tratamiento con Bevacizumab oftálmico, por vía intravítreo, se reportaron los siguientes eventos adversos oculares:

- Endoftalmitis
- Desprendimiento de retina, desgarros sobre el epitelio pigmentario retiniano.

Dra. Mariana Alejandra Bolay
Oftalmóloga - DR
C.P. 25 578525

3 de 5

Dra. ALFA SACHWA
Dra. Jimena M. Duran
Oftalmóloga
Co - Directora Técnica
M.M. 15.803

IF-2018-08100019-APN-DECBR#ANMAT




LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Información para el paciente

- Reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto tales como iritis, indocititis, uveítis y/o vitreítis.
- Incremento en la presión intraocular (PIO) generalmente en los primeros minutos luego de la aplicación de bevacizumab; con tendencia a la normalización en los minutos
- Hemorragias intraoculares (subretinales o vítreas)
- Progresión a cataratas
- Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son, el discomfort ocular y alteraciones conjuntivales.

A nivel sistémico se han presentado con el uso de bevacizumab intravítrea hipertensión, eventos cardiovasculares, incluso mortales en pacientes con antecedentes, trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria iliaca y trombosis de la arteria femoral. Si alguno de los anteriores es grave o no desaparece consulte a su médico.

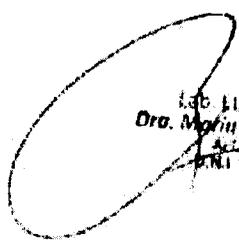
En el uso sistémico de bevacizumab en indicaciones oncológicas, en las que se utilizan dosis muy superiores (más de 400 veces mayores) a las utilizadas vía intravítrea se han reportado efectos adversos más graves como perforación gastrointestinal (agujeros en el intestino), hemorragia (sangrado) pulmonar, cerebral (según el tipo de tumor que padezca) o hemorragias de otro tipo y tromboembolismo arterial (coágulos de sangre en las arterias).

Otros efectos observados son: reacciones alérgicas que pueden incluir dificultad para respirar o dolor en el pecho, enrojecimiento o rubor en la piel, erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareo o malestar (náuseas) o vómitos. En casos raros puede presentarse (como manifestaciones clínicas de un síndrome llamado encefalopatía reversible posterior) convulsiones, dolor de cabeza, confusión, alteraciones en la visión.

Si ud. tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con un profesional.

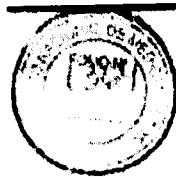
Si se administró una dosis mayor a la que debiera haber recibido

Se desconocen los efectos de la sobredosisación por vía intravítrea. Por reportes de fármacos de su clase podría esperarse un incremento de la presión ocular o dolor si se utilizara una dosis mayor a la indicada. En caso de incremento de la presión ocular, si el médico lo considera necesario, podrá tratarla. En el uso endovenoso para indicaciones oncológicas se ha reportado dolor de cabeza intenso, tipo migraña. De todos modos, si se le administra una dosis mayor a la debida su médico lo controlará estrechamente.


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Nieto
 ACUOPHATIA
 P.N. 29.178.925


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 C. de Farm. Quím. y
 Quím. - Directora Técnica
 M.N. 15.693

IF-2018-08100019-APN-DECBR#ANMAT



Laboratorio
ELEA
 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
 LUMIERE®, Bevacizumab, Solución inyectable intravítrea
 Información para el paciente

***Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a uno de los siguientes centros de toxicología**

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

5. Conservación de LUMIERE®

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C. No congelar. Conservar dentro de su envase original, protegido de la luz. No agitar. Una vez abierto utilizar inmediatamente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición: cada frasco ampolla de LUMIERE® contiene 5,75mg de Bevacizumab. Excipientes: α , α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s

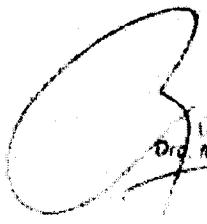
Presentación: Envases de 1 vial conteniendo de 0,2 ml (5 mg) de solución de Bevacizumab (IVI) y los siguientes productos médicos estériles descartables: aguja para extracción (18G x 1½": 1,2 mm x 40 mm), filtro de 5 μ m, jeringa de 1 ml la aguja para inyección (30G x ½": 0,3 mm x 13 mm)

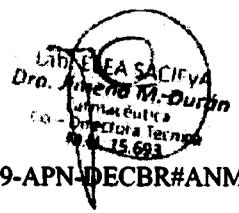
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SOLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTROS PERSONAS.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que esta en la Pagina Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
 Certificado N°
 Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.y A.
 Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
 Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.
 Última revisión:


 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F.y A.
 Dra. María Inés Belay
 Farmacéutica
 UMI 21 578 925


 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F.y A.
 Dra. Inés M. Durán
 Farmacéutica
 Director Técnico
 N° 15.693



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-08100019-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 22 de Febrero de 2018

Referencia: 1110-66-16-9 INFO PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.22 15:40:54 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.22 15:40:55 -03'00'