



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6069

BUENOS AIRES, 06 JUN 2016

VISTO el Expediente Nº 1-47-10456-15-1 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 elaborada en la República Argentina

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6069

Que se encuentran incorporados los informes emitidos por las áreas de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos, de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y el Informe Técnico y el Informe de Evaluación Final y Conclusiones respectivamente, ambos correspondientes a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos de esta Administración Nacional, mediante los cuales se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales de esta Administración del producto BEVAX para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado cuyo informe aceptable consta a fojas 1621 a 1751 de las presentes actuaciones 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 Radiofarmacos del INAME; 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6069

efectiva del producto. Dichos informes deberán dirigirse a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto, 6) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento, una guía que contenga la información importante sobre como usar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes .

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 Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6069

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

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 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 se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

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

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:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6069

ARTÍCULO 1º.- 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 BEVAX y nombre genérico / BEVACIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1 será elaborada en la República Argentina por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los prospectos, rótulos e información para el paciente según: Prospectos fojas 3532 a 3551, 3552 a 3571 y 3572 a 3591 (Se desglosan fojas 3532 a 3551); Rótulos; para Vial de 4 ml conteniendo 100 mg de bevacizumab fojas 3526, 3527 y 3528 (Se desglosa fojas 3526), para Vial de 16 ml en 400 mg de bevacizumab fojas 3529, 3530 y 3531 (Se desglosa fojas 3529); para Información para pacientes: fojas 3592 a 3596; 3597 a 3601 y 3602 a 3606 (Se desglosan fojas 3592 a 3596)

ARTÍCULO 3º.- 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 4º.- 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 producción



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 6069

del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 5º- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado.

ARTICULO 6º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas 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.

ARTICULO 7º - 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 Nº 3683/11.

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 9º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-10456-15-1

DISPOSICIÓN Nº 6069

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº = 57934

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

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: BEVAX®


Nombre Genérico (IFA/s): Bevacizumab

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: 25 mg/ ml

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual


Cada vial de 4 ml contiene:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Bevacizumab	100	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
α, α -trehalosa dihidrato	240.0	mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	23.2	mg
Fosfato sódico dibásico anhidro	4.8	mg
Polisorbato 20 (Tween 20)	1.6	mg
Agua para inyección	Csp 4	ml

Cada vial de 16 ml contiene:

Principio activo/ Nombre común	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Bevacizumab	400.0	mg

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
α, α -trehalosa dihidrato	960.0	mg
Fosfato sódico monobásico monohidrato	92.8	mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Fosfato sódico dibásico anhidro	19.2	mg
Polisorbato 20 (Tween 20)	6.4	mg
Agua para inyección	Csp 16	ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:

Biotechnológico

Envase Primario: Frasco ampolla monodosis estéril de vidrio borosilicato tipo I cerrado con tapón de clorobutilo sellado con un flip-off de aluminio con tapa de plástico.

Contenido por envase primario: vial de 100 mg (4 ml), vial de 400 mg (16 ml)

Presentaciones: Envase con Vial de 4 ml contiene 100 mg de Bevacizumab y Envase con Vial de 16 ml contiene 400 mg de Bevacizumab.

Período de vida útil: DOCE (12) MESES.

Forma de conservación: 2°C y 8°C - No congelar ni agitar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlo de la luz.

Forma reconstituida: Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida preparada para infusión endovenosa debe ser empleada inmediatamente. Una vez abierto y diluido emplear inmediatamente.

Condición de expendio: Venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XC07



Clasificación farmacológica: Agente antineoplásico/ anticuerpo monoclonal

Vía/s de administración: Vía intravenosa

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Bevacizumab está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Bevacizumab en combinación con capecitabina.

Bevacizumab está indicado, para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas, avanzado no resecable, metastásico o recidivante de histología no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino.

Bevacizumab está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2^a.

BEVAX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma (grado IV de OMS) recidivados tras terapia previa con temozolamida.

Bevacizumab está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en mujeres adultas con cáncer

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV).

Bevacizumab está indicado luego de la primera recaída en combinación con carboplatino y gemcitabina para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible al platino, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Bevacizumb está indicado en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario recurrente, platino resistente, que no hayan recibido más de dos regímenes previos de quimioterapia ni tratamiento anterior con bevacizumab u otros inhibidores de VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF, en este caso, bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada.

BEVAX® esta indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastasico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o bien paclitaxel y topotecán.


Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

3.1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LOS FABRICANTES DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina


Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

PHARMADN S.A.

Carlos Villate N° 5148, Localidad: Munro, Partido de Vicente López,
Provincia de Buenos Aires, República Argentina

Certificado de habilitación: 7436.

**3.2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL**

Elaboración en terceros:

SINERGIUM BIOTECH S.A.- Llenado, acondicionamiento y control de calidad
del producto terminado.

Ruta 9 Km. 38.7, Localidad Garín, Provincia de Buenos Aires, República
Argentina.

Certificado de habilitación N°: 7425

**3.3. NOMBRE Y DIRECCION DEL FABRICANTE RESPONSABLE DEL
CONTROL DE CALIDAD Y DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**


LABORATORIOS ELEA SACIFyA. Control de calidad del IFA y del Producto
Terminado. Liberación del producto terminado.

Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Código postal:
C1417AZE, República Argentina

Certificado de habilitación N°: 6137

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la
fecha del mismo.

Expediente N°: 1-47-10456-15-1


Dr. CARLOS GHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

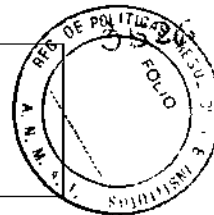
Laboratorio

ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.

BEVAX®, Bevacizumab, Concentrado para solución para perfusión.

Proyecto de rotulo



Bevax®
Bevacizumab

Concentrado para solución para perfusión.

6069

06 JUN 2016

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s p 4ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

1 Vial de 4 ml conteniendo 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ ml)

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. Una vez abierto y diluido utilizar inmediatamente.

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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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.

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

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 27.695.275
APODERADA

Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
BEVAX®, Bevacizumab, Concentrado para solución para perfusión.
Proyecto de rotulo



Bevax®
Bevacizumab

6 0 6 9

Concentrado para solución para perfusión.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes:
 α, α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato
sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s p 16ml.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

1 Vial de 16 ml conteniendo 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ ml)

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. Una vez abierto y diluido utilizar
inmediatamente.

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MÉDICA.**


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

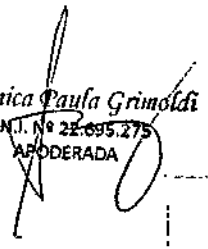
Certificado N°

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

Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

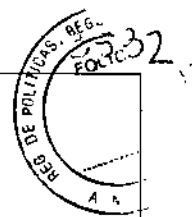
Co


LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893


Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. N° 22.695.275
APODERADA

Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
BEVAX®, Bevacizumab, Concentrado para solución para perfusión
Proyecto de Prospecto



Bevax®
Bevacizumab

6069

Concentrado para solución para perfusión.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA:

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s p 4ml.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s p 16ml.

ACCION TERAPÉUTICA: antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC: L01XC07

INDICACIONES:

Cáncer colo-rectal metastásico:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Cáncer de mama metastásico: BEVAX® está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

BEVAX® está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con BEVAX® en combinación con capecitabina.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado:

BEVAX® está indicado, para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recidivante, de histología no escamoso, en combinación con quimioterapia basada en platino.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de 1º línea pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2a.

1

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

Glioblastoma:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma (grado IV de OMS), recidivados tras terapia previa con temozolamida.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario:

BEVAX® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado como tratamiento de 1° línea en mujeres adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (Estadios FIGO IIIB, IIIC, y IV),

BEVAX® está indicado luego de la 1° recaída, en combinación con carboplatino y gemcitabina, en pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario, siempre que sean pacientes sensibles al platino y no hayan recibido otros inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF).

BEVAX® está indicado en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario recurrente, platino resistente, que no hayan recibido más de dos regímenes previos de quimioterapia ni tratamiento anterior con bevacizumab u otros inhibidores de VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF, en este caso BEVAX® está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

BEVAX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o bien paclitaxel y topotecán.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES:

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del tipo IgG1 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-1 y KDR. La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). En tejidos normales habría poca expresión de VEGF pero una significativa regulación positiva en la vasculatura de algunos tumores, la neutralización de VEGF se piensa que inhibe el crecimiento tumoral e impide la metástasis. La administración de bevacizumab produce regresión de la vascularización tumoral, normalizando la vasculatura tumoral residual e inhibiendo la neovascularización del tumor, inhibiendo consecuentemente el crecimiento y progresión tumoral.

BEVAX® 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.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

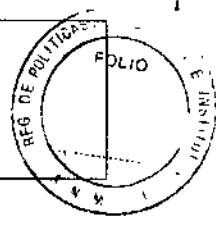
Mecanismo de acción

Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF. Produce regresión de la vascularización tumoral, normalización de la misma e inhibición de la neovascularización del tumor, inhibiendo consecuentemente el crecimiento y progresión tumoral.

Ch

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.800

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA



FARMACOCINETICA:

La evidencia farmacocinética sobre el comportamiento de bevacizumab en pacientes con tumores sólidos a los que se les administró bevacizumab en infusión intravenosa , a un ritmo de infusión variable según tolerabilidad (partiendo de una administración inicial con una duración de 90 minutos). La farmacocinética fue lineal en dosis de 1 a 10mg/kg.

Como otros anticuerpos demuestra un modelo bicompartimental, con clearance lento, volumen de distribución limitado del compartimiento central y prolongada vida media de eliminación. Esto asegura niveles plasmáticos terapéuticos de bevacizumab estable, con amplio rango de esquema de administración (como 2 o 3 semanas).

Distribución: El valor medio de volumen central es de 2,73 litros para mujeres y 3,28 litros para hombres, valores en rango para otros IgG y anticuerpos monoclonales. Cuando se administró bevacizumab con otros antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69litros para mujeres y 2,35litros para hombres. Tras corregir en función al peso corporal, los hombres tuvieron un 20% más de Vc que las mujeres.

Biotransformación: El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de IgG endógena, que no se une al VEGF, es decir, el mecanismo principal no es hepático o renal, sino que se produce básicamente por vía proteolítica en todo el organismo, incluso en células endoteliales. La unión al receptor Fc neonatal, protege a la IgG del metabolismo celular, lo que prolonga la semivida de eliminación terminal.

Eliminación: en dosis de 1,5 a 10mg/kg/semana la farmacocinética es lineal y el clearance es 0,188 y 0,220 l/día para pacientes femeninos y masculinos respectivamente. Luego de corregir en función al peso corporal los hombres tienen el clearance más alto que las mujeres. Según el modelo bicompartimental la semivida de eliminación es de 18 días para una mujer paciente femenina media y 20 días para hombre medio.

La albúmina baja o la alta carga tumoral pueden acelerar la eliminación de bevacizumab entre 30 y 7% respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Edad: No existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad. Si bien en niños, los datos son más limitados, la información disponible sugiere clearance comparable.

Insuficiencia renal o hepática: dado que ni los riñones, ni el hígado son un órgano principal en su metabolismo o excreción no fueron realizados ensayos para determinar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal ni hepática.

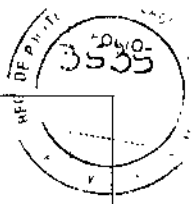
POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis necesaria de Bevax® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento (ver *Posología*)

az

3
 S.M. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. D. ...
 Farmacutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

Verónica Paula Gimoldi
 D.N.I. Nº 22.695.275
 APODERADA



Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
BEVAX®, Bevacizumab, Concentrado para solución para perfusión
Proyecto de Prospecto

6069

Bevax® es una solución que debe prepararse para su administración. (ver *Modo Preparación*). La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad. (Ver *Modo de Administración*)

POSOLOGIA:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevax® en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

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

Cáncer de mama metastásico: Dosis de BEVAX® recomendada: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas ó 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de BEVAX recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con BEVAX® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de BEVAX®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): Dosis recomendada de BEVAX®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de BEVAX® es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con BEVAX® hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de BEVAX® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

cy

4

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

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de BEVAX® es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de BEVAX®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

BEVAX® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de BEVAX® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Modo de preparación:

Utilice una técnica aséptica apropiada, que asegure la esterilidad de la preparación. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, situaciones en las que deberá descartarse. Se deberá extraer la cantidad necesaria de BEVAX® (calculada según indicación y peso corporal) y diluir con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml de cloruro sódico) hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml.

No mezclar con soluciones de glucosa ya que se ha observado que el perfil de degradación depende de la concentración. Cuando se diluye con soluciones de glucosa al 5%, por lo que se recomienda no mezclar con glucosa.

Este medicamento no contiene conservantes, por lo tanto una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente desde el punto de vista microbiológico, independiente de la estabilidad físico química de la dilución conservada refrigerada (2°C a 8°C) durante las 24 hs desde su dilución.- De no usarse la dilución inmediatamente, serán responsabilidad del usuario en cuanto a la buenas prácticas asépticas en la dilución y de almacenamiento indicado (2°C a 8°C) Debe descartarse todo sobrante del medicamento no utilizado, por los medios adecuados, según la norma local vigente.

Modo de administración: Por infusión intravenosa. Primera infusión: administrar la infusión durante 90 minutos. Infusiones siguientes: si la primera infusión fue bien tolerada, administrar la segunda infusión durante 60 minutos, y si esta es tolerada, las siguientes en 30 minutos.

CONTRAINDICACIONES:

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

Cy

5

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena Durán
Farmacéutica
Co - Directora Médica
M.N. 15.688

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

ADVERTENCIAS

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intra-abdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con bevacizumab.

Se debe evitar el uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia (NCI-CTCAE v.3)

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Handwritten mark

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

PRECAUCIONES

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlado la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

Tromboembolismo arterial

Cy

7

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

Verónica Paula Gimoldi
C.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

El tratamiento de bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

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

Neutropenia e infecciones:

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

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

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

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén

az

recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo: alteraciones oculares. Se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítreo o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

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

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab 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 proveer estrategias para mantener la fertilidad.

Interacciones con otros medicamentos

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pac. con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversible tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

CW

9
LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

Venica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.699.275
APODERADA

Radioterapia

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

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la sobrevida global.

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 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 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

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

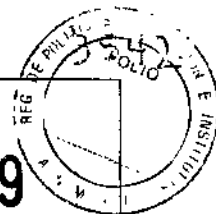
Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina

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,

2

10 LEA ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.775
APODERADA



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:

Podrían asociarse al uso de bevacizumab 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

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

Uso en pediatría:

No se ha establecido la seguridad de bevacizumab en niños y adolescentes. Si bien se ha utilizado en niños con glioblastoma, la información es insuficiente para determinar su eficacia y seguridad.

Ensayos llevados a cabo en monos cynomolgus adolescentes mostraron un engrosamiento del cartílago de la placa epifisaria (displasia epifisaria) tras 4-26 semanas de exposición a dosis de bevacizumab que oscilaron entre 0,4 a 20 veces la dosis recomendada en humanos (basada en mg/Kg peso y exposición). La incidencia e intensidad de la displasia estuvo relacionada con la dosis y fue parcialmente reversible tras la interrupción del tratamiento.

Uso en pacientes de edad avanzada:

En diferentes ensayos clínicos, la edad > 65 años, se asoció con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones que se observaron con una mayor frecuencia en este grupo etáreo fueron leucopenia y trombocitopenia severa e incluso amenazante para la vida, neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga.

En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión fue más alta en pacientes de edad avanzada. Fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino tratados con quimioterapia + bevacizumab mayores de 65 años, en comparación a los menores de esa edad.

REACCIONES ADVERSAS:

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 fístulas 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

W

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..

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metastásis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de bevacizumab.

• **Tromboembolismo arterial**: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,8% y hasta 1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratatados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación **otras de las reacciones adversas serias** notificadas:

Fístulas no-GI:El tratamiento con bevacizumab se ha asociado con casos graves de fistulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fistulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fistulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fistulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

CH

12

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

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 27.895.275
APODERADA

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama 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 son inespecíficas y 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.

Cey

13

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

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

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 medicamente 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 suspendida el tratamiento con bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

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 sí 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

Clv

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.

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.

Ch

15

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

Verónica Paula Grimolati
D.N.J. Nº 22.695.275
APODERADA

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

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 eritrodisestesia 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)

Uy

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.

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,d}

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

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, 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, Disnea, 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 íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c,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: sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístula^{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 alt. 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



17
LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.699.275
APODERADA

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 fístula 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 y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 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, cefalea. *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^{b,c}.

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

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

Trastornos hepato biliares: *Frecuencia no conocida:* perforación de la vesícula biliar^{b,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:* fístula^{a,b}, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. *Frecuencia no conocida:* osteonecrosis mandibular^{b,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 alt. de lugar de administración: *muy frecuentes:* astenia, fatiga. *Frecuentes:* dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

CG

18

LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22695.275
APODERADA

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (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

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).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepato biliares: Perforación de la vesicular 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.

SOBREDOSIFICACION:

La dosis de 20mg/kg, por vía intravenosa, cada 2 semanas (la más alta evaluada en humanos) se asoció a cefalea en 9 de 16 pacientes, siendo en 3 de ellos de intensidad severa.

"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:

1 Vial de 4 ml conteniendo 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ ml)

1 Vial de 16 ml conteniendo 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ ml)

CONDICIONES DE 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. Una vez abierto y diluido utilizar inmediatamente.

Ch

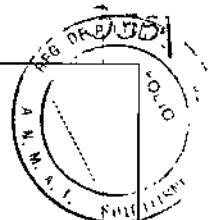
19
LAB. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacóloga
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. N° 22.698.275
APODERADA

Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
BEVAX®, Bevacizumab, Concentrado para solución para perfusión
Proyecto de Prospecto

6069



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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

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.

mw

20

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Quiroga
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.593

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

Bevax® Bevacizumab

Concentrado para solución para perfusión.

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico
- 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.

Qué es Bevax® y para qué se utiliza?

El principio activo de Bevax® es bevacizumab, un medicamento contra el cáncer.

Se trata de un anticuerpo monoclonal, es decir, un tipo de proteína diseñada para reconocer y adherirse a una estructura específica llamada factor de crecimiento del endotelio vascular (sus siglas en inglés son VEGF). El VEGF es necesario para el crecimiento de los vasos sanguíneos dentro del tumor, para darle nutrientes y oxígeno. Cuando el bevacizumab se une al VEGF interrumpe su efecto, las células cancerosas no pueden desarrollar sus propios vasos sanguíneos, no le llegan nutrientes, ayudando a frenar el desarrollo del tumor.

El médico puede indicar este medicamento a pacientes adultos que padezcan alguna de las siguientes enfermedades:

- cáncer de colon o recto avanzado en combinación con un tratamiento de quimioterapia.
- cáncer de mama metastásico junto a quimioterapia.
- cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas CPCNP, de histología no escamoso, junto a quimioterapia
- cáncer de riñón avanzado, junto a un inmunomodulador.
- cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, como 1° línea de tratamiento, tratamiento de la recaída o en pacientes recurrentes, en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia.
- cáncer de cuello uterino (cervix) persistente, recurrente o metastásico.
- glioblastoma (grado IV OMS) recidivante luego de tratamiento previo con temozolamida. Se trata de un tipo de tumor cerebral muy agresivo.

¿Cuál es la composición de Bevax®?

Cada mililitro (ml) de la solución concentrada estéril para uso inyectable intravenoso contiene 25 miligramos de Bevacizumab como ingrediente farmacéutico activo. Los Ingredientes farmacéuticos no activos (Excipientes) son: α, α -trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección cantidad suficiente.

Se presenta en viales por 4 y 16 ml. Cada vial de 4ml contiene 100 mg totales de Bevacizumab y cada vial de 16 ml contiene 400 mg totales de Bevacizumab.

Antes de usar este medicamento lea la siguiente información:

1 de 5 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.693.275
APODERADA

¿Qué personas no deberían utilizar Bevax®?

No debe utilizar este medicamento si ud. es

- alérgico (hipersensible) a bevacizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- alérgico (hipersensible) a medicamentos derivados de Células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Mujer y está embarazada

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

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Bevax®?

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

- Este medicamento puede aumentar el riesgo de producir perforaciones en la pared del intestino. Consulte con su médico si padece alguna enfermedad que cause inflamación en el abdomen (p.ej. diverticulitis, úlcera de estómago, colitis producida por la quimioterapia), consulte con su médico. Si durante el tratamiento siente dolor de estómago, estreñimiento, náuseas o vómitos.
- Bevacizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar un conducto anormal entre dos órganos o vesículas. El riesgo de desarrollar comunicaciones entre la vagina y cualquier parte del intestino puede aumentar si tiene cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.
- Este medicamento puede aumentar el riesgo de de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas. Si va a ser operado, ha sido intervenido con cirugía mayor en los últimos 28 días o tiene una herida operatoria sin cicatrizar, no debe recibir este medicamento.
- Bevacizumab puede causar hemorragias graves. Si durante el tratamiento experimenta hemorragia nasal o por sus encías, tos o vómitos con sangre, materia fecal oscura, orina oscura, sangrado vaginal, consulte a su médico.
- Bevacizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones graves de piel o de sus capas profundas, especialmente si tuvo perforaciones en la pared del intestino o problemas de cicatrización.
- Este medicamento puede aumentar el riesgo de hipertensión (presión arterial elevada). Si está tomando medicamentos para la presión arterial y no logra controlar adecuadamente su presión, consulte a su médico, es importante asegurarse de que su tensión esté bien controlada antes de comenzar el tratamiento con Bevax®.
- Este medicamento aumenta el riesgo de tener proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la tensión alta.
- El tratamiento con bevacizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en sus arterias (un tipo de vaso sanguíneo), que podrían causar un ataque al corazón o a su cerebro. Este riesgo se ve incrementado en personas con más de 65 años, diabéticas o en quienes han tenido en el pasado trombos o coágulos en sus arterias.
- Este medicamento también puede incrementar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en las venas (otro tipo de vaso sanguíneo).
- Bevacizumab puede causar en las mujeres dificultades para lograr un embarazo, sin embargo no se debe asumir que no pueden quedar embarazadas. Debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y por algún tiempo después.

2 de 5
Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Paula Gamoldi
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Su médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, antes de recibir este medicamento.

Antes de utilizar BEVAX® su médico debe conocer:

- ✓ Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad
- ✓ Si ha sido operado en los últimos 28 días, o si tiene alguna herida sin cicatrizar, si tiene dificultades en la cicatrización de heridas.
- ✓ Si ud. padece alguna enfermedad abdominal como diverticulitis, úlcera de estómago, diarrea o colitis producida por la quimioterapia.
- ✓ Si tiene antecedentes de hemorragias.
- ✓ Si es hipertenso (tiene presión alta) y qué medicación toma.
- ✓ Si es diabético.
- ✓ Si tuvo previamente coágulos sanguíneos, trastornos en la coagulación (hemorragias) o toma medicamentos que diluyen la sangre (por cualquier razón).
- ✓ Tiene insuficiencia cardíaca (trastorno en el que el corazón se debilita).
- ✓ Si alguna vez recibió radioterapia del lado izquierdo de su pecho.
- ✓ Si tiene o ha tenido un cáncer que se propagó a la cabeza (cerebro) o a la columna vertebral.
- ✓ Si tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente. Si necesita someterse a un tratamiento dental invasivo o a una cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con Bevacizumab, en particular cuando también está recibiendo o ha recibido una inyección de bisfosfonatos en sangre.
- ✓ Otros medicamentos que esté tomando, suplementos dietarios, incluso de venta sin receta o productos herbarios,
- ✓ 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 y al menos hasta 6 meses luego de la última dosis)

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- ✓ Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

¿Cómo se usa Bevox®?

El tratamiento Bevox® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Su médico indicará la dosis necesaria en función a su peso y el tipo de cáncer que ud. padece. La dosis habituales son entre 5 y 15 mg/kg de peso corporal, cada dos o tres semanas, en función del tipo de tumor que se esté tratando. El tratamiento continúa hasta que no se pueda frenar el crecimiento del tumor, el paciente no consigue más beneficios. El médico puede eventualmente decidir interrumpir o suspender el tratamiento si el paciente presenta ciertos efectos adversos.

Bevox® es un concentrado para preparar una solución para perfusión (por vía intravenosa). Es decir el vial con producto concentrado debe diluirse previo a su administración. Se administra a través de

3 de 5

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

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 27.695.275
APODERADA

una vena, de modo lento, en gotas (infusión endovenosa). Personal capacitado se encargará de la administración correspondiente en un consultorio o centro médico u hospital de día.

La primera vez que le administren Bevacizumab requerirá 90 minutos para pasar la medicación, si esta dosis es bien tolerada, las administraciones siguientes pueden ser más breves, normalmente entre 30 y 60 minutos.

Su médico oportunamente le indicará si debe tomar otros medicamentos y cuál es la mejor forma de tomarlos.

No interrumpa su tratamiento, a menos que lo haya consultado a su médico. La interrupción del tratamiento puede suprimir el efecto del medicamento sobre el crecimiento del tumor.

Si olvidó asistir a una cita de administración del medicamento, comuníquese con su médico para que éste le indique cuándo debe administrarse el medicamento.

· Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables?

Al igual que todos los medicamentos **BEVAX®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Durante el tratamiento con Bevacizumab en conjunto con quimioterapia se reportaron los siguientes eventos:

Hipertensión (presión sanguínea elevada), fatiga o falta de energía, debilidad, cansancio, diarrea y dolor abdominal, sensación de entumecimiento u hormigueo de manos o pies, disminución del número de células sanguíneas, incluso de los glóbulos blancos que ayudan a luchar frente a infecciones.

También se han descrito muy frecuentemente: estreñimiento, pérdida de apetito, fiebre, problemas oculares, incluso aumento en la producción de lágrimas, secreción nasal, acidez estomacal, cambios en la percepción de los sabores, boca seca, llagas en la piel o boca, piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambio del color, cambios en la voz, alteraciones en la cicatrización de heridas.

Si alguno de los anteriores es grave o no desaparece consulte a su médico.

Efectos adversos más graves que se han descrito son 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 (nauseas) 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. 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.

¿Qué hacer ante la administración de una dosis mayor a la que debiera haber recibido?

4 de 5

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

Verónica Paula Grimol.
D.N.I. Nº 22.695.275
APODERADA

Laboratorio
ELEA

LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. y A.
BEVAX®, Bevacizumab, Concentrado para solución para perfusión.
Información para el paciente

6069



Si se utiliza una dosis mayor a la indicada podría presentar dolor de cabeza intenso, tipo migraña. De todos modos, si se le administra una dosis mayor a la debida consulte a su médico o concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

- 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

PRESENTACIONES:

- 1 Vial de 4 ml conteniendo 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ ml)
- 1 Vial de 16 ml conteniendo 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ ml)

¿Cómo conservar este medicamento?

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 y diluido utilizar inmediatamente.

El medicamento puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

“ 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: agosto 2015.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
5 de 5 Dra. Jimena M. Duñán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

Verónica Paula Grimoldi
D.N.I. Nº 22.595.275
APODERADA