



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000365-22-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000365-22-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. en representación de BIOCON BIOLOGICS LIMITED solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

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

Que por las características que presenta el producto KRABEVA/ BEVACIZUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las disposiciones ANMAT Nro. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad

de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y 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 los datos identificatorios característicos del producto a ser transcriptos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

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

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma BIOCON BIOLOGICS LIMITED. (representado en Argentina por MONTE VERDE S.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 KRABEVA y nombre genérico BEVACIZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por MONTE VERDE S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2024-12805672-APN-DECBR#ANMAT; IF-2024-12805619-APN-DECBR#ANMAT e IF-2024-12805567-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- 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 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se

autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- 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.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000365-22-4

ml

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.03.01 20:46:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.01 20:46:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

KRABEVA®
BEVACIZUMAB
100 mg / 4 ml
(25 mg/mL)

Concentrado para solución para infusión endovenosa
Vía Intravenosa (I.V.)

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

Almacenar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.
Mantener el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de Biocon Biologics Limited.

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

KRABEVA®
BEVACIZUMAB
400 mg / 16 ml
(25 mg/mL)

Concentrado para solución para infusión endovenosa
Vía Intravenosa (I.V.)

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

Almacenar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.
Mantener el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

MONTE VERDE S.A., representante en Argentina de Biocon Biologics Limited.

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

KRABEVA®
BEVACIZUMAB
100 mg / 4 ml
(25 mg / mL)

Concentrado para solución para infusión endovenosa
Vía Intravenosa (I.V.)

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 4 mL conteniendo 100 mg de Bevacizumab.

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de 4 mL contiene: 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α - Trehalosa dihidrato; Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado; Fosfato disódico anhidro; Polisorbato 20; Agua para inyectable; Hidróxido de sodio; Ácido fosfórico c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Mantener el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

Las soluciones para infusión deben utilizarse inmediatamente después de la dilución. No usar KRABEVA en caso de observar alguna materia en partículas o cambio de color antes de la administración.

No arrojar ningún medicamento a las aguas residuales ni a los residuos domésticos. Consultar a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER 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°:

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina, representante en Argentina de Biocon Biologics Limited.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Biocon Biologics Limited. Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st floor, Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase - IV, Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru- 560 099, India.

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

KRABEVA®
BEVACIZUMAB
400 mg / 16 ml
(25 mg/mL)

Concentrado para solución para infusión endovenosa
Vía Intravenosa (I.V.)

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

CONTENIDO: Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 16 mL conteniendo 400 mg de Bevacizumab.

FÓRMULA:

Cada frasco ampolla de 16 mL contiene: 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α - Trehalosa dihidrato; Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado; Fosfato disódico anhidro; Polisorbato 20; Agua para inyectable; Hidróxido de sodio; Ácido fosfórico c.s.

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

Almacenar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Mantener el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

Las soluciones para infusión deben utilizarse inmediatamente después de la dilución. No usar KRABEVA en caso de observar alguna materia en partículas o cambio de color antes de la administración.

No arrojar ningún medicamento a las aguas residuales ni a los residuos domésticos. Consultar a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

FECHA DE VENCIMIENTO:

NÚMERO DE LOTE:

MANTENER 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°:

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina, representante en Argentina de Biocon Biologics Limited.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Biocon Biologics Limited. Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st floor, Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase - IV, Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru- 560 099, India.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS KRABEVA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.05 11:44:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.05 11:44:34 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

KRABEVA® BEVACIZUMAB

100 mg / 4 mL

400 mg / 16 mL

(25 mg / mL)

**Concentrado para solución para infusión endovenosa
Vía Intravenosa (I.V.)**

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 4 mL contiene: 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α - Trehalosa dihidrato 240 mg; Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado 23,2 mg; Fosfato disódico anhidro 4,8 mg; Polisorbato 20 1,6 mg; Agua para inyectable c.s.p. 4 ml; Hidróxido de sodio c.s.; Ácido fosfórico c.s.

Cada frasco ampolla de 16 mL contiene: 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α, α - Trehalosa dihidrato 960 mg; Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado 92,8 mg; Fosfato disódico anhidro 19,2 mg; Polisorbato 20 6,4 mg; Agua para inyectable c.s.p. 16 ml; Hidróxido de sodio c.s.; Ácido fosfórico c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Clasificación ATC: L01X C07

INDICACIONES:

Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer metastásico de colon o recto.

Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de 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 en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

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

Bevacizumab está indicado, en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

Bevacizumab está indicado, en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, 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.

Bevacizumab, en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes

de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Bevacizumab está indicado, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán, en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción:

Bevacizumab se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el impulsor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, e inhibe así la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Efectos farmacodinámicos:

La administración de bevacizumab o su anticuerpo murino correspondiente a modelos de cáncer de xenotrasplantes en ratones inmunodeficientes dio como resultado una importante actividad antitumoral en varios tipos de cáncer humano, incluido el cáncer de colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

Farmacocinética:

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en infusión intravenosa. La velocidad de infusión se estableció según la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.

Distribución:

El valor típico para el volumen central (Vc) fue de 2,73 l y 3,28 l para mujeres y hombres, respectivamente, los cuales están dentro del intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando

bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor típico del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 l y 2,35 l para mujeres y hombres, respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor Vc (+20 %) que las mujeres.

Biotransformación:

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única intravenoso de 125I-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se une al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de las IgG endógenas, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluidas las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación a través de los riñones y el hígado. La unión al receptor FcRn protege a la IgG del metabolismo celular y prolonga su vida media de eliminación terminal.

Eliminación:

El valor del aclaramiento es, en promedio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para mujeres y hombres, respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un aclaramiento de bevacizumab más alto (+17 %) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la vida media de eliminación es de 18 días para una paciente típica y 20 días para un paciente típico.

Niveles bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7 % más rápido en pacientes con una alta carga tumoral en comparación con un paciente típico con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

La farmacocinética poblacional se analizó en pacientes adultos y pediátricos para evaluar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Insuficiencia renal:

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, ya que los riñones no son un órgano importante para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el hígado no es un órgano importante para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Población pediátrica:

La farmacocinética de bevacizumab se evaluó en 152 niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 7 meses a 21 años, de 5,9 a 125 kg) en 4 ensayos clínicos utilizando un modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución de bevacizumab fueron comparables entre pacientes pediátricos y adultos jóvenes, cuando se normalizaron por el peso corporal, con una tendencia a la exposición menor a medida que disminuyó el peso corporal. La edad no se relacionó con la farmacocinética de bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética de bevacizumab fue bien caracterizada por el modelo de farmacocinética (FC) poblacional pediátrico para 70 pacientes con sarcoma metastásico de tejidos blandos rhabdomyosarcoma y no rhabdomyosarcoma recién diagnosticado (de 1,4 a 17,6 años; de 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado (de 1 a 17 años; de 11,2 a 82,3 kg). En los pacientes con sarcoma, la exposición a bevacizumab fue generalmente inferior a la de un paciente adulto típico a la misma dosis. En los pacientes con glioma, la exposición a bevacizumab fue similar a la de un adulto típico a la misma dosis. En ambos estudios, bevacizumab tuvo una tendencia a la exposición menor a medida que disminuyó el peso corporal.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En estudios de hasta 26 semanas de duración en macacos cangrejeros, se observó displasia fiseal en animales jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos, a concentraciones séricas medias de bevacizumab por debajo de las concentraciones séricas medias terapéuticas humanas esperadas. En conejos, se demostró que bevacizumab inhibe la cicatrización a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab.

No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, se puede esperar un efecto adverso

sobre la fertilidad femenina ya que los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales han mostrado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia de cuerpos lúteos y una disminución relacionada en el peso de los ovarios y útero, así como una disminución en el número de ciclos menstruales.

Se ha demostrado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Los efectos observados incluyeron disminuciones en el peso corporal materno y fetal, un mayor número de reabsorciones fetales y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales macroscópicas y esqueléticas específicas. Se observaron respuestas fetales adversas con todas las dosis estudiadas, de las cuales la dosis más baja dio lugar a concentraciones séricas medias aproximadamente 3 veces mayores que en humanos que recibieron 5 mg/kg cada 2 semanas.

Se proporciona información sobre las malformaciones fetales observadas en la fase posterior a la comercialización en “Embarazo” y en “Reacciones adversas”.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

KRABEVA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología:

Cáncer metastásico de colon o recto (CCRm):

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

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

Cáncer de mama metastásico (CMm):

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

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM):

Tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas en combinación con quimioterapia basada en platino.

KRABEVA se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante un máximo de 6 ciclos de tratamiento, seguido de KRABEVA en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de KRABEVA es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con dosis de 7,5 mg/kg y de 15 mg/kg.

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

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

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de KRABEVA y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de KRABEVA cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

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

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la información para prescribir de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRm):

La dosis recomendada de KRABEVA es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

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

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

Tratamiento en primera línea:

KRABEVA se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de KRABEVA en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de KRABEVA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

KRABEVA se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de KRABEVA en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de KRABEVA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

KRABEVA se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de KRABEVA es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como infusión intravenosa. Cuando KRABEVA se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de KRABEVA es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cuello uterino:

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

La dosis recomendada de KRABEVA es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

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

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

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

Los datos disponibles están descritos en la información para prescribir, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cuello uterino y riñón no es relevante.

Forma de administración:

La dosis inicial se debe administrar mediante infusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

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

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento se debe suspender permanentemente o interrumpir temporalmente como se indica en “advertencias”.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

Las infusiones de KRABEVA no se deben administrar ni mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

KRABEVA debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la solución preparada.

La cantidad necesaria de bevacizumab se debe extraer y diluir con una

solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab se debe mantener dentro del intervalo de 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml. En la mayoría de las ocasiones, la cantidad necesaria de KRABEVA se puede diluir con una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% hasta un volumen total de 100 ml.

Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas o decoloración antes de la administración.

No se han observado incompatibilidades entre KRABEVA y las bolsas o los equipos de infusión de cloruro de polivinilo o poliolefina.

KRABEVA es para un solo uso, debido a que el medicamento no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Trazabilidad:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas (ver “reacciones adversas”).

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con cáncer metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo para las perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la

perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab, y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento en aquellos pacientes que presenten una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en pacientes con cáncer de cuello uterino:

Los pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fístulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístulas GI-vaginales y todos los pacientes con fístulas GI-vaginales tenían antecedentes de radiación previa. La recidiva del cáncer en la zona irradiada previamente es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fístulas GI-vaginales.

Fístulas no GI (ver “reacciones adversas”).

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar fístulas durante el tratamiento con bevacizumab. Suspender de forma permanente el tratamiento con bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de grado 4 (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. [CTCAE del NCI], versión 3.0). Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab en pacientes con otro tipo de fístulas.

En los casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Complicaciones de la cicatrización de heridas (ver “reacciones adversas”)

Bevacizumab puede dificultar el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones graves de la cicatrización, incluyendo las complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No se debe iniciar el tratamiento al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que experimenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Se debe interrumpir el tratamiento cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo algunos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta afección se suele derivar de las complicaciones de la cicatrización, la perforación gastrointestinal o la formación de fístulas. Se debe interrumpir la administración de KRABEVA en aquellos pacientes que presenten fascitis necrosante, y se debe iniciar inmediatamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión (ver “reacciones adversas”).

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

Generalmente se recomienda controlar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para controlar la hipertensión en pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con bevacizumab si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente presenta crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP) (ver “reacciones adversas”).

Se han notificado pocos casos de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas consistentes con SERP, una enfermedad neurológica rara, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión. El diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que presenten SERP, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento

con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Proteinuria (ver “reacciones adversas”).

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de presentar proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Existen datos que indican que la proteinuria de todos los grados (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. [CTCAE del NCI], versión 3.0) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda controlar la proteinuria mediante un análisis de orina con tiras reactivas antes y durante el tratamiento. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento en pacientes que presenten síndrome nefrótico (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Tromboembolismo arterial (ver “reacciones adversas”).

En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos que recibieron únicamente quimioterapia.

Los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de presentar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con bevacizumab.

Se debe suspender permanentemente el tratamiento en los pacientes que presenten reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso (ver “reacciones adversas”).

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de presentar reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo la embolia pulmonar.

Los pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con KRABEVA en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos. Se debe suspender el tratamiento con bevacizumab en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente

mortales (grado 4), incluyendo la embolia pulmonar (CTCAE del NCI, versión 3.0). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de grado ≤ 3 requieren un estrecho control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Hemorragia:

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia relacionada con el tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con bevacizumab en pacientes que presenten hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento (CTCAE del NCI, versión 3.0) (ver “reacciones adversas”).

Los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, sobre la base de las técnicas de imagen o de los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC de dichos pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver “reacciones adversas”). Se debe controlar a los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con bevacizumab en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolismo antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que presentaron trombosis venosa durante el tratamiento no manifestaron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina de forma concomitante con bevacizumab (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis:

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($>2,5$ ml de sangre roja) no se deben tratar con bevacizumab.

Aneurismas y disecciones arteriales:

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión

puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver “reacciones adversas”).

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con la ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, que requirió tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con bevacizumab a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente significativas, como la enfermedad arterial coronaria preexistente, o con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

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

En los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó ningún aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado únicamente con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Esto concuerda con lo observado en pacientes de otros ensayos de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (CTCAE del NCI, versión 3.0) (ver “reacciones adversas”).

Neutropenia e infecciones (ver “reacciones adversas”).

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica en combinación con bevacizumab, en comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión (ver “reacciones adversas”).

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión/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 se produce una reacción, se debe interrumpir la infusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis mandibular (ONM) (ver “reacciones adversas”).

Se han notificado casos de ONM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administren simultánea o secuencialmente bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas también se han identificado como un factor de riesgo. Se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas, siempre que sea posible.

Uso intravítreo:

La formulación de KRABEVA no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares:

Se han notificado casos individuales y grupos de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de frascos ampollas aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular, como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular, como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han dado lugar a diversos grados de pérdida

visual, incluyendo la ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo:

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

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer (ver fertilidad y reacciones adversas). Por lo tanto, se deben estudiar estrategias de preservación de la fertilidad con mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab.

PRECAUCIONES:

Interacciones:

Efecto de los agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab:

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/AF, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:

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

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib:

En dos ensayos clínicos sobre el cáncer de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de los 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg al día).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la suspensión de bevacizumab y malato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) en advertencias).

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos (ver advertencias y reacciones adversas):

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril e infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia:

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

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab:

No se han realizado estudios de interacciones. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de 2 estudios aleatorizados en fase III, en pacientes con CCRm indican que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab y quimioterapia, se relaciona con una disminución de la SLP y/o de la SG y con un aumento de la toxicidad, en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

Mujeres en edad fértil:

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

Embarazo:

No hay datos de ensayos clínicos relativos al uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo algunas malformaciones (ver “datos de seguridad preclínica”). Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se prevé 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.

Durante la fase posterior a la comercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab únicamente o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver “reacciones adversas”).

Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo (ver “contraindicaciones”).

Lactancia:

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que las IgG maternas se excretan en la leche y que bevacizumab puede perjudicar el crecimiento y el desarrollo del lactante (ver “datos de seguridad preclínica”), se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad:

Estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab puede tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver “datos de seguridad preclínica”).

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 que en el grupo de control. La función ovárica se recuperó en la mayoría de las pacientes tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

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 han notificado

somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab (ver tabla 1 en “reacciones adversas”). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

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

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver “advertencias”).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver “advertencias”).
- Tromboembolismo arterial (ver “advertencias”).

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

Los análisis de los datos de seguridad clínica indican que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dependiente de la dosis.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se han clasificado según las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas relacionadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones organizadas según el sistema de clasificación de órganos MedDRA.

La Tabla 1 muestra todas las reacciones adversas clasificadas por frecuencia que se determinó que tienen una relación causal con bevacizumab a través

de:

- Incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (con al menos una diferencia del 10 % en las reacciones de grado 1-5 en comparación con el grupo de control según los CTCAE del NCI, o al menos una diferencia del 2 % en las reacciones de grado 3-5 en comparación con el grupo de control según los CTCAE del NCI);
- Estudios de seguridad posteriores a la comercialización;
- Notificaciones espontáneas;
- Estudios epidemiológicos/estudios no intervencionistas u observacionales;
- a través de la evaluación de los casos clínicos individuales.

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

En las Tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas observadas en la fase posterior a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la tabla 3.

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

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

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

Tabla 1. Reacciones adversas por frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección urinaria
	Raras	Fascitis necrosante ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^b , trombocitopenia
	Frecuentes	Anemia, linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{b,d}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia
	Frecuentes	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia
	Raras	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}
	Muy raras	Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión ^{b,d} , tromboembolismo (venoso) ^{b,d}
	Frecuentes	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa profunda
	No conocida	Microangiopatía trombótica renal ^{a,b} , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea, rinitis, epistaxis, tos
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar, hipoxia, disfonía ^a
	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 intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales ^{d,e} , trastorno gastrointestinal, proctalgia
	No conocida	Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Complicaciones de la cicatrización ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración

		de la piel
	Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Artralgia, mialgia
	Frecuentes	Fístula ^{b,d} , debilidad muscular, dolor de espalda
	No conocida	Osteonecrosis mandibular ^{a,b} , osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Proteinuria ^{b,d}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}
	Frecuentes	Dolor pélvico
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	No conocida	Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa
	Frecuentes	Letargo
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Pérdida de peso

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

^a Para más información, consulte la tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización”.

^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una única afección o término preferido del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP) con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

^e Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístulas GI-vaginales.

^f Observado solo en la población pediátrica.

Tabla 2. Reacciones adversas graves por frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis, celulitis, absceso ^{a,b} , infección, infección urinaria

	No conocida	Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^a , trombocitopenia
	Frecuentes	Anemia, linfopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad, reacciones a la infusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Deshidratación, hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica ^a
	Frecuentes	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea
	No conocida	Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , encefalopatía hipertensiva ^c
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
	No conocida	Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{a,b} , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia
	No conocida	Hipertensión pulmonar ^c , perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal
	Frecuentes	Perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas recto-vaginales ^{c,d} , trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia
	No conocida	Perforación gastrointestinal ^{a,b} , úlcera gastrointestinal ^c , hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Complicaciones de la cicatrización ^{a,b} , síndrome de eritrodismestesia palmoplantar
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Fístula ^{a,b} , mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda
	No conocida	Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria ^{a,b}
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Dolor pélvico
	No conocida	Insuficiencia ovárica ^{a,b}

Trastornos congénitos, familiares y genéticos	No conocida	Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Astenia, fatiga
	Frecuentes	Dolor, letargia, inflamación de la mucosa

La Tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2% en las reacciones de grado 3-5 en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos según los CTCAE del NCI. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que el TAC considera clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no alcanzaron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la fase posterior a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado según los CTCAE del NCI. En consecuencia, estas reacciones clínicamente significativas han sido incluidas en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una única afección o término preferido del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

^c Para más información, consulte la tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización”.

^d Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístulas GI-vaginales.

Descripción de las reacciones adversas graves seleccionadas:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas (ver “advertencias”):

El uso de bevacizumab se ha relacionado con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de células no escamosas, de hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, de hasta un 2% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de

ovario, y de hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyenfo la fistula gastrointestinal y el absceso). En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos con antecedentes de radiación pélvica previa.

La presentación de esos acontecimientos varió en tipo y gravedad, desde la visualización de aire libre en la radiografía simple del abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de una úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

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

Fístulas GI-vaginales en el estudio de cáncer cervical uterino:

En un ensayo con pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en los pacientes del grupo de control, todos con antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes con recidiva de la enfermedad dentro del campo irradiado previamente (16,7%) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recidiva dentro del campo irradiado previamente (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 %, respectivamente. Los pacientes que presenten fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir una intervención quirúrgica u ostomía derivativa.

Fístulas no GI (ver “advertencias”):

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

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente,

recidivante o metastásico se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de los pacientes del grupo de control habían tenido fístulas vaginales, vesicales o del aparato genital femenino no gastrointestinales.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que afectaron a zonas del cuerpo distintas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en varias indicaciones. También se han notificado fístulas durante la fase posterior a la comercialización.

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

Cicatrización de heridas (ver “advertencias”):

Debido a que bevacizumab puede tener un efecto adverso en la cicatrización, se excluyeron de los ensayos clínicos en fase III a aquellos pacientes que se habían sometido a una cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos sobre cáncer metastásico de colon o recto, los pacientes que se habían sometido a una cirugía mayor entre los 28 y los 60 días previos al inicio del tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia posoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización. Se observó una mayor incidencia de hemorragia posoperatoria o complicación de la cicatrización en los 60 días siguientes a la cirugía mayor si el paciente estaba siendo tratado con bevacizumab en el momento de la intervención quirúrgica. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves de la cicatrización, incluyendo las complicaciones anastomóticas, algunas con un desenlace mortal.

En los ensayos sobre cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones de la cicatrización de grado 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos de control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

En los ensayos clínicos sobre cáncer de ovario, se observaron complicaciones de la cicatrización de grado 3-5 hasta en el 1,8% de los pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1% del grupo de control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Hipertensión (ver “advertencias”):

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio de fase II en pacientes con CPNM no escamoso en combinación con erlotinib, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta el 14% en los grupos de control. La incidencia global de la hipertensión de grado 3 y 4 según los CTCAE del NCI osciló del 0,4% al 17,9% en los pacientes tratados con bevacizumab. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2% de los pacientes tratados únicamente con la misma quimioterapia.

En ese estudio, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se produjo hipertensión de grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

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

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

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión relacionada con el tratamiento con bevacizumab y las características de los pacientes al comienzo del estudio, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (ver “advertencias”):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que presentaron signos y síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro. Su presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión relacionada. La presentación clínica del SERP es a menudo inespecífica y, por lo tanto, el diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia

magnética (RM).

En pacientes que presenten SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento inmediato de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión (si está relacionado con hipertensión grave no controlada), además de la suspensión del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

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

Proteinuria (ver “advertencias”):

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo que va desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria osciló desde la proteinuria mínima, transitoria y clínicamente asintomática hasta el síndrome nefrótico, y la gran mayoría de los pacientes presentaron proteinuria de grado 1 (CTCAE del NCI, versión 3.0). Se notificó proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos, los niveles de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h dieron lugar a la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver “advertencias”):

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según el CTCAE del NCI, versión 3.0, osciló desde el 0,4% hasta el 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se han observado en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias relacionadas con el tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragias relacionadas con el tumor (ver “advertencias”):

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

En pacientes con CPNM, con la excepción de los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con < 1% de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (CTCAE del NCI, versión 3.0). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se puede presentar 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, que se han diagnosticado como hemorragias relacionadas con el tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias relacionadas con el tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo algunos casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver “advertencias”).

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no

tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados completados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) que no fueron tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia en el SNC de grado 2 en 83 pacientes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis de seguridad provisional (CTCAE del NCI, versión 3.0).

En todos los ensayos clínicos, se ha observado hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los CTCAE del NCI, versión 3.0 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad indican que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, ha habido reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones como, por ejemplo, hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo (ver “advertencias”):

Tromboembolismo arterial

Se observó una mayor incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

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

únicamente con quimioterapia. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,7% de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia.

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

Tromboembolismo venoso

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

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde el 2,8% hasta el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con desde el 3,2% hasta el 15,6% en los grupos de control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (CTCAE del NCI, versión 3.0) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia en combinación con bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (en todas las indicaciones, a excepción del cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico).

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico, se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden tener un mayor riesgo de recidiva con bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a únicamente quimioterapia.

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 se produjo principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos en fase III (CCRm, CMm con paclitaxel o capecitabina, y CPNM) en pacientes con cáncer de mama metastásico se notificó ICC de grado 3 o superior (CTCAE del NCI, versión 3.0) hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta un 0,9% en los grupos de control. En los pacientes del ensayo CMm en combinación con capecitabina que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de control y con bevacizumab fueron similares a las de otros estudios de cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el estudio CMm en combinación con capecitabina las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

La mayoría de los pacientes que presentaron ICC durante los ensayos de CMm mostraron una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV según la clasificación de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información sobre el riesgo de 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 una mayor incidencia de ICC al recibir bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico en fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) en combinación con bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Si bien la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa de incidencia fue mayor en el grupo R-CHOP en combinación con bevacizumab. Estos resultados indican que se debe considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m² cuando se combina con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión (ver “advertencias” y “experiencia posterior a la comercialización”):

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 únicamente quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones:

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico, se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver “advertencias” y “fertilidad”)

En un ensayo de fase III con bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG sérica en el test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de las pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica en un 86,2% de estas mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anomalías de laboratorio:

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

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 (CTCAE del NCI, versión 3.0) en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2% en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han mostrado que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces los valores iniciales), con

o sin proteinuria, están relacionados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se relacionó con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

En los ensayos clínicos aleatorizados, una edad > 65 años estuvo relacionada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM). Otras reacciones con una frecuencia más alta observadas en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (CTCAE del NCI, versión 3.0); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados, en comparación con los pacientes \leq 65 años tratados con bevacizumab (ver “advertencias” y “tromboembolismo”). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado \geq 3 fue dos veces más alta en pacientes con > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un estudio con pacientes con cáncer de ovario recidivante resistente a platino, también se notificó alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión con una tasa de, al menos, un 5% superior en el grupo QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab \geq 65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab < 65 años.

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

Población pediátrica:

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

En el estudio de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable al observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio de bevacizumab con el tratamiento estándar para el sarcoma de tejidos blandos rhabdomioma y no rhabdomioma, el perfil de

seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

El uso de bevacizumab no está aprobado en pacientes menores de 18 años. Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab en los informes publicados.

Experiencia posterior a la comercialización:

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia*	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Raras	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístulas (ver también “advertencias”)
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuencia con las siguientes posibles manifestaciones concomitantes: disnea/dificultad para respirar, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también “advertencias” y Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión”)
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (ver también “advertencias”)
	Muy rara	Encefalopatía hipertensiva (ver también “advertencias” e “Hipertensión”)
Trastornos vasculares	No conocida	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información sobre la proteinuria, ver “advertencias” y “Proteinuria”.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disfonía
	No conocida	Perforación del tabique nasal, Hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	No conocida	Úlcera gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Perforación de la vesicular biliar
Trastornos	-	Se han notificado casos de osteonecrosis

musculoesqueléticos y del tejido conectivo		mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron intervenciones quirúrgicas dentales invasivas (ver también “advertencias”) Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver “reacciones adversas”, Población pediátrica).
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	-	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab en monoterapia o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver “embarazo”).
*Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.		

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONSERVACIÓN:

Almacenar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Mantener el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

Las soluciones para infusión deben utilizarse inmediatamente después de la dilución. No usar KRABEVA en caso de observar alguna materia en partículas o cambio de color antes de la administración.

No arrojar ningún medicamento a las aguas residuales ni a los residuos domésticos. Consultar a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

PRESENTACIONES:

1 frasco ampolla de 4 ml conteniendo 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ml).

1 frasco ampolla de 16 ml conteniendo 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ml).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina, representante en Argentina de Biocon Biologics Limited.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Biocon Biologics Limited. Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st floor, Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase - IV, Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru- 560 099, India.

Fecha de última revisión: ___/___/___



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTOS KRABEVA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.05 11:44:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.05 11:44:31 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

KRABEVA®
BEVACIZUMAB
100 mg / 4 mL
400 mg / 16 mL
(25 mg / mL)

Concentrado para solución para infusión endovenosa
Vía Intravenosa (I.V.)

Industria India

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de usar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es KRABEVA y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar KRABEVA.
- 3- ¿Cómo usar KRABEVA?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1- ¿QUÉ ES KRABEVA Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

KRABEVA contiene el principio activo bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (un tipo de proteína que normalmente es producida por el sistema inmunitario para ayudar al organismo a defenderse de las infecciones y el cáncer). Bevacizumab se une de forma selectiva a una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se localiza en el revestimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. La proteína VEGF hace que los vasos sanguíneos crezcan dentro de los tumores, estos vasos sanguíneos proporcionan nutrientes y oxígeno al tumor.

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

Una vez que el bevacizumab se une al VEGF, se evita el crecimiento del tumor mediante el bloqueo del crecimiento de los vasos sanguíneos que proporcionan los nutrientes y el oxígeno al tumor.

KRABEVA es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado en el intestino grueso, es decir, en el colon o el recto. KRABEVA se administrará en combinación con un tratamiento de quimioterapia que contenga un medicamento fluoropirimidínico.

KRABEVA también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de mama, se administrará con un medicamento quimioterápico llamado paclitaxel o capecitabina.

KRABEVA también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. KRABEVA se administrará junto con un régimen de quimioterapia que contenga platino.

KRABEVA se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado cuando las células cancerosas tienen mutaciones específicas en una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). KRABEVA se administrará en combinación con erlotinib.

KRABEVA también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de riñón avanzado. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de riñón, se administrará con otro tipo de medicamento llamado interferón.

KRABEVA se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, se administrará en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad de al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, KRABEVA se

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

administrará en combinación con carboplatino y gemcitabina o con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad de al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, KRABEVA se administrará en combinación con paclitaxel o topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada.

KRABEVA también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico. KRABEVA se administrará en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir tratamiento con platino.

2- ANTES DE USAR KRABEVA:

No tome KRABEVA:

- Si es alérgico a bevacizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos al final de este prospecto);
- Si es alérgico a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados;
- Si está embarazada.

Tenga especial cuidado:

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar KRABEVA

- Su médico debe registrar la marca comercial y el número de lote de su medicamento.
- Es posible que KRABEVA aumente el riesgo de presentar perforaciones en la pared del
- intestino. Si tiene alguna afección que produzca inflamación en el abdomen (p.ej., diverticulitis, úlceras de estómago, colitis producida por la quimioterapia), consulte con su médico.
- KRABEVA puede aumentar el riesgo de presentar una conexión o pasaje

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

anormal entre dos órganos o vasos sanguíneos. El riesgo de presentar conexiones 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 hemorragias o aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización después de una intervención quirúrgica. Si va a someterse a una operación, si se ha sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días o si todavía tiene una herida sin cicatrizar después de la intervención quirúrgica, no debe recibir este medicamento.
- KRABEVA puede aumentar el riesgo de presentar infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si tiene perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización.
- KRABEVA puede aumentar la incidencia de presión arterial alta. Si tiene presión arterial alta que no está controlada adecuadamente con medicamentos para la presión arterial alta, consulte a su médico, ya que es importante asegurarse de que su presión está bajo control antes de comenzar el tratamiento con KRABEVA.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
- Este medicamento aumenta el riesgo de que aparezcan proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la presión arterial alta.
- El riesgo de presentar coágulos sanguíneos en sus arterias puede aumentar si tiene más de 65 años, si tiene diabetes o si ha tenido coágulos sanguíneos en sus arterias previamente. Consulte con su médico, ya que los coágulos sanguíneos pueden dar lugar a un ataque cardíaco y un accidente.
- KRABEVA también puede aumentar el riesgo de presentar coágulos sanguíneos en sus venas.
- Este medicamento puede producir hemorragias, especialmente hemorragias relacionadas con el tumor. Consulte a su médico si usted o su familia tienden a sufrir problemas de hemorragias o si está tomando medicamentos para diluir la sangre por cualquier razón.
- Es posible que KRABEVA produzca hemorragias en y alrededor de su cerebro. Consulte con su médico si padece cáncer metastásico que afecte a su cerebro.
- Es posible que KRABEVA aumente el riesgo de hemorragia en los pulmones, incluyendo toser o escupir sangre. Consulte con su médico si ha notado esto previamente.
- KRABEVA puede aumentar el riesgo de que el corazón se debilite. Es

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

importante que informe a su médico si alguna vez ha recibido antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, un tipo específico de quimioterapia que se usa para tratar algunos tipos de cáncer), si ha recibido radioterapia en el pecho o si padece alguna enfermedad cardíaca.

- Este medicamento puede producir infecciones y disminuir el número de neutrófilos (un tipo de célula sanguínea importante para la protección frente a las bacterias).
- Es posible que KRABEVA produzca hipersensibilidad y/o reacciones a la infusión (reacciones relacionadas con la inyección del medicamento). Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha experimentado previamente problemas tras una inyección como, por ejemplo, mareos/sensación de desmayo, dificultad para respirar, hinchazón o erupción cutánea.
- Un efecto adverso neurológico raro denominado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) se ha relacionado con el tratamiento con bevacizumab. Si tiene dolor de cabeza, alteraciones en la visión, confusión o convulsiones con o sin presión arterial alta, contacte con su médico.

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las situaciones arriba indicadas solo le ha ocurrido en el pasado.

Antes de recibir KRABEVA o durante el tratamiento con KRABEVA:

- Si tiene o ha tenido dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente, informe a su médico y a su dentista inmediatamente;
- Si necesita someterse a un tratamiento dental invasivo o cirugía dental, informe a su dentista que está recibiendo KRABEVA, en particular cuando también está recibiendo o ha recibido una inyección de bifosfonato en la sangre.
- Puede que le recomienden que se haga un chequeo dental antes de comenzar el tratamiento con KRABEVA.

Tenga en cuenta que:

No se recomienda el uso de KRABEVA en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha establecido la seguridad y el beneficio en estos pacientes.

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

Se han notificado casos de muerte de tejido óseo (osteonecrosis) en huesos distintos a la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- La combinación de KRABEVA con otro medicamento llamado malato de sunitinib (prescrito para el cáncer renal y gastrointestinal) puede producir efectos adversos graves. Consulte con su médico para asegurarse que no combina estos medicamentos.
- Informe a su médico si está usando tratamientos a base de platino o taxanos para el cáncer de mama metastásico o de pulmón. Estos tratamientos en combinación con KRABEVA pueden aumentar el riesgo de efectos adversos graves.
- Informe a su médico si ha recibido recientemente o está recibiendo radioterapia.

No debe usar este medicamento si está embarazada. KRABEVA puede dañar al feto, ya que puede detener la formación de nuevos vasos sanguíneos. Su médico le recomendará que utilice métodos anticonceptivos durante el tratamiento con KRABEVA y durante al menos 6 meses después de la última dosis de KRABEVA.

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento o tiene intención de quedarse embarazada en un futuro próximo.

No debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con KRABEVA y durante al menos 6 meses después de la última dosis de KRABEVA, ya que este medicamento puede interferir con el crecimiento y desarrollo de su bebé.

KRABEVA puede afectar a la fertilidad femenina. Consulte a su médico para obtener más información.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar cualquier medicamento.

No se ha demostrado que bevacizumab reduzca su capacidad para conducir o

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, se han notificado somnolencia y desmayos con el uso de bevacizumab. Si experimenta síntomas que afectan a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

3- ¿CÓMO USAR KRABEVA?

Dosis y frecuencia de administración:

La dosis de KRABEVA necesaria depende de su peso y del tipo de cáncer a tratar. La dosis recomendada es de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico le recetará la dosis de KRABEVA adecuada para usted. Recibirá KRABEVA una vez cada 2 o 3 semanas. El número de infusiones que reciba dependerá de cómo responda al tratamiento y debe continuar recibiendo este medicamento hasta que KRABEVA no detenga el crecimiento del tumor. Su médico hablará de esto con usted.

Forma y vía de administración:

KRABEVA es un concentrado para solución para infusión. Según la dosis que le hayan recetado, una fracción o todo el contenido del frasco ampolla de KRABEVA se diluirá con una solución de cloruro sódico antes de su uso. Un médico o un enfermero le administrarán esta solución diluida de KRABEVA mediante infusión intravenosa (por goteo en una vena). La primera infusión se administrará durante 90 minutos. Si la tolera bien, la segunda infusión se podrá administrar durante 60 minutos. Las infusiones posteriores se podrán administrar durante 30 minutos.

La administración de KRABEVA se debe interrumpir temporalmente:

- Si presenta presión arterial alta grave que requiera tratamiento con medicamentos para la presión;
- Si tiene problemas de cicatrización tras una intervención quirúrgica;
- Si se ha sometido a una intervención quirúrgica.

La administración de KRABEVA se debe suspender de forma permanente si presenta:

- Presión arterial alta grave que no se pueda controlar con medicamentos para la presión; o en caso de que se produzca un aumento repentino y grave de la presión;

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

- Presencia de proteínas en la orina acompañada de hinchazón del cuerpo;
- Una perforación en la pared del intestino;
- Una conexión o pasaje anormal de tipo tubular entre la tráquea y el esófago, entre los órganos internos y la piel, entre la vagina y cualquier parte del intestino o entre otros tejidos que normalmente no están conectados (fístula) y que su médico considera grave;
- Infecciones graves de la piel o capas más profundas debajo de la piel;
- Un coágulo sanguíneo en las arterias;
- Un coágulo sanguíneo en los vasos sanguíneos de los pulmones;
- Cualquier hemorragia grave.

Si olvidó usar KRABEVA:

Su médico decidirá cuándo se le debe administrar la siguiente dosis de KRABEVA. Consulte esto con tu médico.

Si interrumpe el tratamiento con KRABEVA:

La interrupción del tratamiento con KRABEVA puede detener su efecto sobre el crecimiento del tumor.

No interrumpa el tratamiento con KRABEVA a menos que lo haya consultado con su médico

Si usó más KRABEVA del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos enumerados a continuación se han observado cuando se administró bevacizumab en combinación con quimioterapia. Esto no significa necesariamente que estos efectos adversos fueran causados exclusivamente por bevacizumab.

Reacciones alérgicas:

Si tiene una reacción alérgica, informe a su médico o a un miembro del personal sanitario inmediatamente. Los signos pueden incluir: dificultad para respirar o dolor en el pecho. También podría experimentar enrojecimiento o rubor de la piel o erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareo (náuseas) o sensación de malestar (vómitos).

Debe buscar asistencia médica inmediatamente si sufre cualquiera de los efectos adversos que se mencionan a continuación.

Los efectos adversos graves que pueden ser **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Presión arterial alta,
- Sensación de entumecimiento u hormigueo en manos o pies,
- Disminución del número de células sanguíneas, incluidos los glóbulos blancos, que ayudan a luchar frente a las infecciones (esto puede ir acompañado de fiebre), y las plaquetas, que ayudan a que la sangre coagule,
- Sensación de debilidad y falta de energía,
- Cansancio,

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

- Diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Los efectos adversos graves que pueden ser **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- Perforación del intestino,
- Sangrado, incluyendo hemorragia en los pulmones en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico,
- Bloqueo de las arterias por un coágulo sanguíneo,
- Bloqueo de las venas por un coágulo sanguíneo,
- Bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones por un coágulo sanguíneo,
- Bloqueo de las venas de las piernas por un coágulo sanguíneo,
- Insuficiencia cardíaca,
- Problemas con la cicatrización tras una intervención quirúrgica,
- Enrojecimiento, descamación, dolor a la palpación, dolor o ampollas en los dedos o pies,
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre,
- Falta de energía,
- Trastornos en el estómago e intestino,
- Dolor muscular y articular, debilidad muscular,
- Sequedad de boca combinada con sed y/o cantidad de orina reducida o de color oscuro, inflamación del revestimiento húmedo de la boca y el intestino, de los pulmones y las vías respiratorias, del aparato reproductor y de las vías urinarias,
- Llagas en la boca y el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y causar dificultad para tragar,
- Dolor, incluyendo dolor de cabeza, dolor de espalda, en la pelvis y regiones anales,
- Focos localizados de pus,
- Infección, y en particular infección en la sangre o vejiga,
- Disminución del riego sanguíneo al cerebro o accidente cerebrovascular,
- Somnolencia,
- Hemorragia nasal,
- Aumento del ritmo cardíaco (pulso),
- Obstrucción intestinal,
- Análisis de orina anormal (proteínas en la orina),
- Dificultad para respirar o bajos niveles de oxígeno en la sangre,
- Infecciones de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel,

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

- Fístula: conexión o pasaje anormal de tipo tubular entre órganos internos y la piel u otros tejidos que normalmente no están conectados, incluyendo las comunicaciones entre la vagina y el intestino en pacientes con cáncer de cuello uterino.

Los efectos adversos graves de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si tenía perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización,
- Reacciones alérgicas (los signos pueden incluir dificultad para respirar, enrojecimiento de la cara, erupción cutánea, presión arterial baja o presión arterial alta, niveles bajos de oxígeno en la sangre, dolor en el pecho o náuseas/vómitos),
- Un efecto negativo en la capacidad de la mujer para tener hijos (ver los párrafos a continuación de la lista de efectos adversos para obtener más recomendaciones),
- Una afección cerebral con síntomas que incluyen convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y alteraciones en la visión (síndrome de encefalopatía reversible posterior o SERP),
- Síntomas que indican cambios en la función normal del cerebro (dolores de cabeza, alteraciones en la visión, confusión o convulsiones) y presión arterial alta,
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- Obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en el riñón,
- Presión arterial anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones que hace que el lado derecho del corazón trabaje más de lo normal,
- Perforación en la pared del cartílago que separa los orificios nasales,
- Perforación en el estómago o intestino,
- Úlcera o perforación en el revestimiento del estómago o del intestino delgado (estos signos pueden incluir dolor abdominal, sensación de hinchazón, heces negras, heces con sangre o sangre en el vómito),
- Hemorragia de la parte inferior del intestino grueso,
- Lesiones en las encías con el hueso de la mandíbula expuesto que no se curan y pueden estar asociadas con dolor e inflamación de los tejidos circundantes (ver los párrafos a continuación de la lista de efectos

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

- adversos para obtener más recomendaciones),
- Perforación de la vesícula biliar (los síntomas y signos pueden incluir dolor abdominal, fiebre y náuseas/vómitos).

Debe buscar asistencia médica tan pronto como sea posible si sufre cualquiera de los efectos adversos mencionados a continuación.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves incluyen:

- Estreñimiento,
- Pérdida del apetito,
- Fiebre,
- Problemas oculares (incluyendo el aumento de la producción de lágrimas),
- Alteraciones del habla,
- Alteraciones del gusto,
- Goteo nasal,
- Piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambios en el color de la piel,
- Pérdida de peso,
- Hemorragia nasal.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves incluyen:

- Cambios en la voz y ronquera.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de experimentar los siguientes efectos adversos:

- Coágulos sanguíneos en las arterias que puede provocar un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco,
- Reducción en la cantidad de glóbulos blancos en la sangre y en las plaquetas que ayudan a que la sangre se coagule,
- Diarrea,
- Náuseas,
- Dolor de cabeza,
- Cansancio,
- Presión arterial alta.

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

KRABEVA también puede provocar cambios en las pruebas de laboratorio que le haga su médico. Estos incluyen un número reducido de glóbulos blancos en la sangre, en particular neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que ayuda a proteger contra infecciones) en la sangre; presencia de proteínas en la orina; disminución de potasio, sodio o fósforo (un mineral) en la sangre; aumento del azúcar en la sangre; aumento de la fosfatasa alcalina (una enzima) en la sangre; aumento de la creatinina sérica (una proteína que se evalúa en un análisis de sangre para ver cómo están funcionando los riñones); disminución de la hemoglobina (una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos y que transporta oxígeno), que pueden ser graves.

Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente. Estos podrían ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si experimenta alguno de ellos.

Las mujeres premenopáusicas (mujeres que tienen ciclo menstrual) pueden notar que sus menstruaciones se vuelven irregulares o desaparecen y pueden experimentar una disminución de la fertilidad. Si está considerando tener hijos, debe hablar de esto con su médico antes de que comience su tratamiento.

KRABEVA se ha desarrollado y fabricado para tratar el cáncer inyectándolo en el torrente sanguíneo.

No se ha desarrollado ni fabricado para su inyección en el ojo. Por lo tanto, no está autorizado para ser utilizado de esta manera. Cuando KRABEVA se inyecta directamente en el ojo (uso no aprobado), se pueden producir los siguientes efectos secundarios:

- Infección o inflamación del globo ocular,
- Enrojecimiento del ojo, pequeñas partículas o manchas en la visión (moscas flotantes), dolor ocular,
- Visión de destellos de luz con moscas flotantes, con progresión a la pérdida de algo de la visión,
- Aumento de la presión ocular,
- Hemorragia en el ojo.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

Almacenar en heladera (2°C - 8°C). No congelar.

Mantener el frasco ampolla en su caja para protegerlo de la luz.

Las soluciones para infusión deben utilizarse inmediatamente después de la dilución. No usar KRABEVA en caso de observar alguna materia en partículas o cambio de color antes de la administración.

No arrojar ningún medicamento a las aguas residuales ni a los residuos domésticos. Consultar a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

El principio activo de KRABEVA es Bevacizumab.

Cada frasco ampolla de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL).

Cada frasco ampolla de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL).

Los demás componentes son: α, α - Trehalosa dihidrato, Dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, Fosfato disódico anhidro, Polisorbato 20, Agua para inyectable, Hidróxido de sodio, Ácido fosfórico c.s.

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG

Presentaciones:

1 frasco ampolla de 4 ml conteniendo 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ml).

1 frasco ampolla de 16 ml conteniendo 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ml).

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

MONTE VERDE S.A. Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina, representante en Argentina de Biocon Biologics Limited.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Biocon Biologics Limited. Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st floor, Block B4, Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase - IV, Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra Post, Bengaluru- 560 099, India.

Fecha de última revisión: ___/___/___

BEVACIZUMAB_PACTE_DB_ENE 2021_ARG



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE KRABEVA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.05 11:44:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.02.05 11:44:27 -03:00

Buenos Aires, 23 DE MAYO DE 2024.-

DISPOSICIÓN N° 2268

ANEXO

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

La Administradora Nacional de 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: BIOCON BIOLOGICS LIMITED (representado en Argentina por MONTE VERDE S.A.)

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: KRABEVA

Nombre Genérico (IFA/s): BEVACIZUMAB

Concentración: 100 mg/ 4 ml

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION ENDOVENOSA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BEVACIZUMAB 100 mg

Excipiente (s)
ALFA, ALFA - TREHALOSA DIHIDRATO 240 mg
DIHIDROGENOFOSFATO DE SODIO DIHIDRATADO 23,2 mg
FOSFATO DISODICO ANHIDRO 4,8 mg
POLISORBATO 20 1,6 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 4 ml
HIDROXIDO DE SODIO CSP
ACIDO FOSFORICO CSP

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

Envase Primario: VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON TAPÓN DE CAUCHO DE CLOROBUTILO RECUBIERTO CON UN LAMINADO DE FLUORORESINA Y SELLADO CON UNA TAPA DE ALUMINIO/PLÁSTICO.

Presentaciones: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 4 ML CONTENIENDO 100 MG DE BEVACIZUMAB

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: ALMACENAR EN HELADERA (2ºC - 8ºC). NO CONGELAR. MANTENER EL FRASCO AMPOLLA EN SU CAJA PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer metastásico de colon o recto.

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

.- Bevacizumab está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de 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 en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

.- Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

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

.- Bevacizumab está indicado, en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

.- Bevacizumab está indicado, en combinación con carboplatino y gemcitabina, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, 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.

.- Bevacizumab, en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

.- Bevacizumab está indicado, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán, en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Elaborador Ingrediente Farmacéutico Activo:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOCON BIOLOGICS LIMITED	BLOCK NO. B1, B2, B3, Q13 OF Q1 AND W20 & UNIT S18, 1ST FLOOR, BLOCK B4, SPECIAL ECONOMIC ZONE, PLOT NO.: 2, 3, 4 & 5, PHASE IV, BOMMASANDRA - JIGANI LINK ROAD, BOMMASANDRA POST	BENGALURU	REPÚBLICA DE LA INDIA

Elaborador Producto Terminado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOCON BIOLOGICS LIMITED	BLOCK NO. B1, B2, B3, Q13 OF Q1 AND W20 & UNIT S18, 1ST FLOOR, BLOCK B4, SPECIAL ECONOMIC ZONE, PLOT NO.: 2, 3, 4 & 5, PHASE IV, BOMMASANDRA - JIGANI LINK ROAD, BOMMASANDRA POST	BENGALURU	REPÚBLICA DE LA INDIA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Nombre comercial: KRABEVA

Nombre Genérico (IFA/s): BEVACIZUMAB

Concentración: 400 mg/ 16 ml

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION ENDOVENOSA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BEVACIZUMAB 400 mg

Excipiente (s)
ALFA, ALFA - TREHALOSA DIHIDRATO 960 mg
DIHIDROGENOFOSFATO DE SODIO DIHIDRATADO 92,8 mg
FOSFATO DISODICO ANHIDRO 19,2 mg
POLISORBATO 20 6,4 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 16 ml
HIDROXIDO DE SODIO CSP
ACIDO FOSFORICO CSP

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

Envase Primario: VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON TAPÓN DE CAUCHO DE CLOROBUTILO RECUBIERTO CON UN LAMINADO DE FLUORORESINA Y SELLADO CON UNA TAPA DE ALUMINIO/PLÁSTICO.

Presentaciones: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA DE 16 ML CONTENIENDO 400 MG DE BEVACIZUMAB

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: ALMACENAR EN HELADERA (2°C - 8°C). NO CONGELAR. MANTENER EL FRASCO AMPOLLA EN SU CAJA PARA PROTEGERLO DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Bevacizumab está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer metastásico de colon o recto.

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

.- Bevacizumab está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de 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 en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

.- Bevacizumab, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

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

.- Bevacizumab está indicado, en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

.- Bevacizumab está indicado, en combinación con carboplatino y gemcitabina, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, 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.

.- Bevacizumab, en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

.- Bevacizumab está indicado, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán, en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Elaborador Ingrediente Farmacéutico Activo:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOCON BIOLOGICS LIMITED	BLOCK NO. B1, B2, B3, Q13 OF Q1 AND W20 & UNIT S18, 1ST FLOOR, BLOCK B4, SPECIAL ECONOMIC ZONE, PLOT NO.: 2, 3, 4 & 5, PHASE IV, BOMMASANDRA - JIGANI LINK ROAD, BOMMASANDRA POST	BENGALURU	REPÚBLICA DE LA INDIA

Elaborador Producto Terminado:

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOCON BIOLOGICS LIMITED	BLOCK NO. B1, B2, B3, Q13 OF Q1 AND W20 & UNIT S18, 1ST FLOOR, BLOCK B4, SPECIAL ECONOMIC ZONE, PLOT NO.: 2, 3, 4 & 5, PHASE IV, BOMMASANDRA - JIGANI LINK ROAD, BOMMASANDRA POST	BENGALURU	REPÚBLICA DE LA INDIA

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

Expediente Nº: 1-0047-2002-000365-22-4



BISIO Nelida
Agustina
CUIL 27117706090



ROSSI Marina
Alejandra
CUIL 27171728539
(+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: CERTIFICADO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 14:31:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.23 14:31:47 -03:00