BEVYX

(bevacizumabe)

BIOMM S.A.

Solução injetável 25 mg/mL

4 mL e 16 mL

Bula para o paciente

Bevyx

bevacizumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Está disponível em embalagem contendo 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Bevyx injetável 100 mg

Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado)….100 mg (25 mg/mL).
Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Bevyx injetável 400 mg

Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado)….400 mg (25 mg/mL).
Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Câncer Colorretal Metastático (CCRm)

Bevyx, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento depacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

Bevyx, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

Bevyx em combinação com erlotinibe, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, avançado, metastático ou recorrente com mutações ativadoras de EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico).

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

Bevyx, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia prévia para doença metastática ou localmente recorrente.

Bevyx, em combinação com capecitabina, é indicado para o tratamento em primeira linha de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático para os quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos e antraciclinas, não seja considerado apropriado. Pacientes que tenham recebido regimes de tratamento adjuvante contendo taxanos e antraciclinas nos últimos 12 meses não são elegíveis ao tratamento com **Bevyx** em combinação com capecitabina.

Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)

Bevyx em combinação alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e/ou metastático.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Bevyx, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV).

Bevyx, em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF, ou agentes direcionados a receptores de VEGF.

Bevyx, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial primário de ovário, tuba uterina e peritônio, recorrente e sensível à platina.
Bevyx, em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorrubicina lipossomal peguilada, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrentes e resistentes à platina, que não tenham recebido mais do que dois regimes prévios de quimioterapia e que não receberam terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.

Câncer de colo do útero
Bevyx, em combinação com paclitaxel e cisplatina ou, alternativamente, paclitaxel e topotecana em pacientes que não podem receber terapia com platina, é indicado para o tratamento de câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Bevyx é um medicamento biológico desenvolvido pela via da comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para mostrar a comparabilidade entre Bevyx e o medicamento comparador Avastin®.

Bevyx é o nome comercial para bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que age reduzindo a vascularização de tumores. O bevacizumabe liga-se ao fator de crescimento vascular epitelial (VEGF) e evita a interação com seus receptores na superfície das células endoteliais, evitando assim a proliferação de células endoteliais e à formação de novos vasos sanguíneos. Sem suprimento de nutrientes que chega por meio dos vasos, o crescimento dos tumores e de suas metástases é inibido. O medicamento começa a agir logo após a sua administração.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Não utilize **Bevyx** se for alérgico a qualquer componente do produto ou a outros produtos que contenham substâncias parecidas com bevacizumabe.

Gravidez e amamentação
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

No período pós-comercialização, foram observados casos de anormalidades em fetos de mulheres tratadas com **Bevyx** isolado ou em combinação com quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide item "Quais os males que este medicamento pode me causar?").
Se você for mulher com possibilidade de engravidar, siga rigorosamente as orientações do seu médico, para evitar a gravidez durante o tratamento e durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Bevyx**.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres em fase de amamentação.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Não se sabe se bevacizumabe é excretado no leite humano, mas é muito provável que isso ocorra. Por isso, se você estiver amamentando, precisará interromper o aleitamento durante o tratamento e até, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Bevyx**.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Perfurações gastrintestinais e fístulas

Pacientes podem estar sob risco aumentado para desenvolvimento de perfuração gastrintestinal e da vesícula biliar, quando tratados com **Bevyx**. Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula (comunicação anormal entre duas regiões do corpo) entre a vagina e qualquer parte do trato gastrintestinal, quando tratados com **Bevyx**.
Radiação prévia é um fator de risco para perfuração gastrintestinal e para fístula gastrintestinal-vaginal em pacientes tratadas com **Bevyx** para câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático, e todas as pacientes com perfuração gastrintestinal e fístula gastrintestinal-vaginal apresentaram histórico de radiação prévia.

Fístula não gastrintestinal

Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula, quando tratados com **Bevyx**.

Hemorragia

Pacientes tratados com **Bevyx** apresentam risco aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias associadas ao tumor. **Bevyx** deve ser suspenso definitivamente em pacientes que apresentarem sangramento durante o tratamento com **Bevyx**, e, de acordo com o critério médico será definida sua reintrodução Hemorragia grave ou fatal, incluindo hemoptise (tosse com sangue), sangramento gastrointestinal, hemorragia do sistema nervoso central, epistaxe (sangramento nasal) e sangramento vaginal ocorrem até 5 vezes mais frequentemente em pacientes recebendo **Bevyx**, em comparação a pacientes recebendo apenas quimioterapia.

Baseando-se em diagnósticos por imagens, sinais ou sintomas, pacientes com metástases no sistema nervoso central (SNC) não tratados foram rotineiramente excluídos dos estudos clínicos com bevacizumabe. Portanto, o risco de hemorragia no SNC em tais pacientes não foi avaliado durante o tratamento em estudos clínicos em que pacientes foram selecionados aleatoriamente. Os pacientes devem ser monitorados em relação aos sinais e sintomas de sangramento no SNC, e o tratamento com **Bevyx** deve ser interrompido em caso de sangramento intracraniano.

Não existe nenhuma informação sobre o perfil de segurança de bevacizumabe em pacientes com tendência congênita a hemorragias, alteração adquirida da coagulação ou recebendo dose plena de anticoagulantes para tratamento de tromboembolismo (formação de coágulo dentro do vaso sanguíneo, que pode migrar para outras regiões do corpo) antes do início do tratamento com **Bevyx**, porque pacientes com essas condições foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, recomenda-se cautela antes de iniciar o tratamento com **Bevyx** nesses pacientes. No entanto, pacientes que desenvolveram trombose venosa enquanto tratados com bevacizumabe não pareceram apresentar incidência aumentada de sangramento, quando tratados com dose plena de varfarina e **Bevyx** concomitantemente.

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico.

Infecções oculares graves após uso intravítreo (intraocular) não aprovado (vide item "Reações adversas")

Casos individuais e agrupamentos de eventos adversos oculares graves foram relatados após uso intraocular não aprovado de bevacizumabe, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

Hemorragia pulmonar/hemoptise (expectoração com sangue)

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com **Bevyx** podem ter risco de apresentar hemorragia pulmonar/hemoptise grave e, em alguns casos, fatal.

Hipertensão (pressão alta)

Hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com **Bevyx**. Não existem informações sobre o efeito de bevacizumabe em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento com **Bevyx**. O monitoramento da pressão arterial é recomendável durante o tratamento com **Bevyx**.

Na maioria dos casos, a hipertensão foi adequadamente controlada com terapia anti-hipertensiva padrão para a situação individual do paciente afetado. **Bevyx** deve ser permanentemente interrompido se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com medicamentos anti-hipertensivos ou se o paciente desenvolver crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva (alterações neurológicas por causa da pressão alta).

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)

Houve raros relatos de pacientes tratados com bevacizumabe que desenvolveram sinais e sintomas compatíveis com os da Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR), um raro distúrbio neurológico que pode apresentar, dentre outros, os seguintes sinais e sintomas: convulsões, dor de cabeça, alteração do nível de consciência, distúrbio visual ou cegueira por alteração do cérebro, com ou sem hipertensão associada.

Tromboembolismo arterial (formação de coágulo dentro da artéria, que pode migrar para outras regiões do corpo)

Pacientes que recebem bevacizumabe mais quimioterapia com histórico de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade acima de 65 anos apresentam risco aumentado de desenvolvimento de tromboembolismo arterial durante o tratamento com **Bevyx**.

Tromboembolismo venoso (formação de coágulo dentro da veia, que pode migrar para outras regiões do corpo)

Pacientes sob tratamento com **Bevyx** podem estar sob risco de desenvolver tromboembolismo venoso, incluindo embolia pulmonar (obstrução de vasos sanguíneos do pulmão por coágulo de sangue).

.

Insuficiência cardíaca congestiva (quando o coração não consegue bombear sangue suficiente para as necessidades do organismo)

Eventos compatíveis com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram relatados em estudos clínicos. Os achados variaram de declínios assintomáticos na fração da ejeção ventricular esquerda à insuficiência cardíaca congestiva sintomática, exigindo tratamento ou hospitalização.

Deve-se ter cautela ao tratar com **Bevyx** pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, tais como aqueles que apresentam obstrução ou outras alterações de artérias do coração ou insuficiência cardíaca congestiva (ICC) preexistente.

A maioria dos pacientes que desenvolveu ICC sofria de câncer de mama metastático e tinha recebido tratamento prévio com antraciclinas, além de radioterapia prévia na parede do hemitórax esquerdo ou outros fatores de risco, como doenças preexistentes do coração ou terapia concomitante cardiotóxica.

Em estudos clínicos, nos pacientes que receberam tratamento com antraciclinas e que não receberam antraciclinas previamente, não foi observado aumento da incidência de todos os graus de ICC no grupo antraciclina + bevacizumabe em comparação ao grupo em tratamento somente com antraciclinas. Eventos de ICC grau 3 ou maior foram um pouco mais frequentes entre os pacientes que receberam bevacizumabe mais quimioterapia em comparação aos pacientes que receberam somente quimioterapia. Esse resultado é consistente com os ocorridos em pacientes em outros estudos de câncer de mama metastático que não receberam tratamento com antraciclinas concomitantemente.

Neutropenia

Foram observados mais casos de neutropenia (redução do número de neutrófilos, que são glóbulos brancos e responsáveis principalmente pela defesa do organismo contra as bactérias), com ou sem febre, e casos de infecção associados à redução de neutrófilos (incluindo alguns óbitos) em pacientes tratados com alguns regimes de quimioterapia mielotóxicos (tóxicos para a medula óssea) associados a bevacizumabe, que entre os tratados com quimioterapia sem adição de bevacizumabe.

Cicatrização

Bevyx pode alterar o processo de cicatrização. Foram relatadas graves complicações na cicatrização com consequências fatais.
Você não deve iniciar o tratamento com **Bevyx**, caso tenha se submetido, nos últimos 28 dias, à cirurgia de grande porte ou se apresenta ferida cirúrgica que não esteja completamente cicatrizada.
Raramente pode ocorrer fasciíte necrosante (infecção rara nas camadas profundas da pele) em pacientes tratados com **Bevyx**. Ela é geralmente secundária a complicações no processo de cicatrização, perfuração gastrintestinal ou formação de fístula.

Proteinúria (proteínas na urina)
Em estudos clínicos, surgiram mais casos de proteinúria em pacientes que receberam **Bevyx** em combinação com quimioterapia, que nos que receberam apenas quimioterapia. Em caso de síndrome nefrótica, o tratamento com **Bevyx** deve ser permanentemente descontinuado.

Reações de hipersensibilidade (reação intensa e inadequada do sistema imunológico), anafiláticas e relacionadas à infusão
Os pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão, de hipersensibilidade e anafiláticas (incluindo choques anafiláticos). Por isso, o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe. Caso alguma reação anafilática ocorra, a infusão deve ser permanentemente interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas.
Se uma reação relacionada à infusão ocorrer, o tratamento deve ser interrompido temporariamente até a resolução dos sintomas. A descontinuação permanente deve acontecer em casos de reação severa (grau ≥ 3) relacionada à infusão.

Insuficiência ovariana / fertilidade
Bevyx pode prejudicar a fertilidade feminina. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com **Bevyx** estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com seu médico se você tiver potencial de engravidar.

Contracepção
Em mulheres com potencial para engravidar, devem ser utilizadas medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento com **Bevyx**. Com base nas considerações farmacocinéticas, devem ser utilizadas medidas contraceptivas durante, pelo menos, 6 meses após a última dose de **Bevyx**.

Uso geriátrico

A idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo derrame cerebral e infarto, durante o tratamento com **Bevyx**.

Uso pediátrico

A eficácia e a segurança de **Bevyx** em pacientes pediátricos e adolescentes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas.

Bevyx não é aprovado para uso em pacientes abaixo de 18 anos. Em relatórios publicados, foram observados casos de osteonecrose (destruição de tecido ósseo) em outros locais além da mandíbula, em pacientes abaixo de 18 anos expostos a bevacizumabe.

Pacientes funcionamento inadequado do fígado ou dos rins

A eficácia e a segurança de **Bevyx** em pacientes com funcionamento inadequado do fígado ou rins não foram estudadas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existe nenhuma evidência de que o tratamento com **Bevyx** resulte em aumento dos eventos adversos que possam prejudicar a capacidade mental ou levar ao comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Principais interações medicamentosas

Não houve diferenças clinicamente relevantes e nem estatisticamente significantes na depuração de bevacizumabe em pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com alfainterferona 2a, erlotinibe ou quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina-paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina ou cisplatina/gencitabina), quando comparado a pacientes que receberam monoterapia de **Bevyx**.

Resultados de estudos de interação medicamentosa demonstraram que Avastin® não altera de forma significativa a farmacocinética da alfainterferona 2a, erlonitibe (e seu metabólito ativo), do irinotecano (e seu metabólito), da capecitabina, da oxaliplatina e da cisplatina.

Não foi possível estabelecer uma conclusão sobre o impacto de bevacizumabe na farmacocinética da gencitabina.

Combinação de bevacizumabe com maleato de sunitinibe

Em dois estudos clínicos de carcinoma de células renais metastático, foi relatada anemia hemolítica microangiopática (AHMA) em sete dos 19 pacientes tratados com bevacizumabe (10 mg/kg, a cada duas semanas) em combinação com maleato de sunitinibe (50 mg por dia). AHMA é uma doença hemolítica que pode se apresentar com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, hipertensão (incluindo crise hipertensiva), creatinina elevada e sintomas neurológicos foram observados em alguns desses pacientes. Todos esses achados foram reversíveis com a descontinuação de bevacizumabe e maleato de sunitinibe.

Radioterapia

A segurança e a eficácia de administração concomitante de radioterapia e **Bevyx** não foram estabelecidas.

Até o momento, não há informações de que bevacizumabe possa causar doping. Em caso de dúvida, consulte o seu médico.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar em geladeira (temperatura entre 2ºC e 8ºC). Proteger da luz.

Bevyx deve ser mantido em sua embalagem original até o momento do uso.

O profissional da saúde saberá como armazenar o medicamento depois de aberto.

Não congelar. Não agitar o produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Bevyx é um líquido estéril, transparente a ligeiramente opalescente, incolor a marrom claro para infusão intravenosa, acondicionado em um frasco-ampola de dose única.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Este medicamento é de uso hospitalar e deve ser preparado por um profissional da saúde, de maneira asséptica (livre de microrganismos), misturado com soro fisiológico para infusão intravenosa antes de ser administrado.

Este medicamento deve ser aplicado exclusivamente por profissionais treinados e habilitados para administrá-lo. Seu médico conhece os detalhes da administração e poderá lhe fornecer todas as informações necessárias.

Posologia

6.1. Câncer colorretal metastático (CCRm)

- Tratamento de primeira linha

Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil/leucovorin; 5-fluorouracil/leucovorin e irinotecano ou 5-fluoruracil/leucovorin e oxaliplatina, a dose recomendada de **Bevyx** é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.

Quando administrado em combinação com capecitabina e oxaliplatina, a dose recomendada de **Bevyx** é de 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.

- Tratamento de segunda linha sem utilização prévia de Bevyx

Quando administrado em combinação com 5-fluorouracil e leucovorin, seguido de 5-fluorouracil com oxaliplatina, a dose recomendada de **Bevyx** é de 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas ou 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, mantido continuamente até a progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.

- Tratamento de segunda linha com utilização prévia de Bevyx

Quando administrado em combinação com fluoropirimidina/irinotecano ou fluoropirimidina/ oxaliplatina, a dose recomendada de **Bevyx** é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 2 semanas ou 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 3 semanas, nos pacientes previamente tratados com **Bevyx** em primeira linha de tratamento, mantido

continuamente até a nova progressão da doença de base ou até que ocorra a toxicidade inaceitável.
A quimioterapia utilizada no tratamento de segunda linha com utilização prévia de **Bevyx** deve ser diferente daquela utilizada para o tratamento de primeira linha.

6.2. Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

- Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de não pequenas células em combinação com quimioterapia àbase de platina

Bevyx é administrado em associação com quimioterapia à base de platina, em até seis ciclos de tratamento, seguido de **Bevyx** em monoterapia até progressão da doença.
A dose recomendada de **Bevyx**, quando usado em associação com quimioterapia à base de cisplatina, é de 7,5 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.
A dose recomendada de **Bevyx**, quando usado em associação com quimioterapia à base de carboplatina, é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.
Recomenda-se que o tratamento com **Bevyx** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

- Tratamento de primeira linha de câncer de pulmão de não pequenas células com mutações ativadoras de EGFRem combinação com erlotinibe

A dose recomendada de **Bevyx**, quando usado em associação com erlotinibe, é de 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.
Recomenda-se que o tratamento de **Bevyx** em associação com erlotinibe seja mantido até a progressão da doença.
Consulte também as informações descritas na bula de erlotinibe quanto à seleção de pacientes e posologia.

6.3. Câncer de mama metastático (CMM)

A dose recomendada de **Bevyx** é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas ou de 15 mg/kg de peso corporal administrada a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Bevyx** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

6.4. Câncer de células renais metastático e/ou avançado (mRCC)

A dose recomendada de **Bevyx** é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas, por infusãointravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Bevyx** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

6.5. Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

A dose recomendada de **Bevyx** administrada por infusão intravenosa é a seguinte:

- Tratamento em primeira linha: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em associação a carboplatina e paclitaxel, por até seis ciclos de tratamento, seguido pelo uso continuado de **Bevyx** em monoterapia, por 15 meses, ou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o que ocorrer primeiro.

- Tratamento da doença recorrente platino sensível: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em combinação com carboplatina e paclitaxel por 6 ciclos e até 8 ciclos seguido pelo uso continuado de **Bevyx**, em monoterapia até a progressão da doença.

Alternativamente, 15 mg/kg a cada 3 semanas quando administrado em combinação com carboplatina e gencitabina por seis ciclos (até o máximo dez ciclos), seguidos do uso contínuo de **Bevyx** como agente único até a progressão da doença.

- Tratamento da doença recorrente platino resistente: 10 mg/kg de peso, uma vez a cada duas semanas, em associação a um dos seguintes agentes: paclitaxel e topotecana (administrados semanalmente) ou doxorrubicina lipossomal peguilada. Como alternativa, 15 mg/kg de peso a cada três semanas em associação a topotecana administrada nos Dias 1-5, a cada três semanas. Recomenda-se que o tratamento seja continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

6.6. Câncer de colo do útero

Bevyx é administrado em associação a um dos seguintes regimes quimioterápicos: paclitaxel e cisplatina ou paclitaxel e topotecana.

A dose recomendada de **Bevyx** é 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três

semanas por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Bevyx** seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

6.7. Instruções de dosagens especiais

Uso pediátrico: vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento?".

Insuficiência renal ou hepática: vide item "O que devo saber antes de usar este medicamento?".

Uso geriátrico: não há recomendações especiais de doses para idosos com idade acima de 65 anos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico saberá quando deverá ser aplicada a próxima dose de **Bevyx**.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

O perfil de segurança foi conduzido em pacientes com vários tipos de câncer tratados com bevacizumabe, predominantemente em combinação com quimioterapia. O perfil de segurança da população clínica de, aproximadamente, 5.200 pacientes é apresentado nesse item.

Os eventos adversos mais graves foram:

- Perfurações gastrintestinais;
- Hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar/hemoptise, mais comum em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células;
- Tromboembolismo arterial.

As análises dos dados de segurança clínica sugerem que as ocorrências de hipertensão e proteinúria durante o tratamento com bevacizumabe são, provavelmente, dose-dependentes. Os eventos adversos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos de pacientes que receberam bevacizumabe foram hipertensão, fadiga (cansaço) ou astenia (fraqueza),

diarreia e dor abdominal.

A seguir, apresentamos listagem das reações adversas associadas ao uso de bevacizumabe, em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplas indicações, que ocorreram com pelo menos 2% ou 10% de diferença quando comparadas ao grupo de controle. Algumas reações adversas são reações comumente observadas com quimioterapia, no entanto, bevacizumabe pode exacerbar essas reações, quando combinado com agentes quimioterápicos. Exemplos incluem a síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, uma reação de pele em que surgem pápulas, descamação e edema, geralmente na palma das mãos e planta dos pés, com doxorrubicina lipossomal peguilada ou capecitabina, a neuropatia sensorial periférica, um acometimento dos nervos periféricos que geralmente pode causar alterações de sensibilidade, com paclitaxel ou oxaliplatina, desordens na unha ou queda de cabelo com paclitaxel e paroníquia (infecção da pele ao redor da unha) com erlotinibe.

Reações adversas que ocorreram com diferença ≥ 2%, quando comparadas ao grupo de controle em, pelo menos, um estudo clínico

Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia (diminuição na contagem de leucócitos no sangue), neutropenia e trombocitopenia (diminuição de plaquetas no sangue, o que pode se refletir na coagulação).

Distúrbios do sistema nervoso: neuropatia sensorial periférica.

Distúrbios vasculares: hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia (dificuldade em respirar), epistaxe (hemorragia nasal) e rinite (inflamação da mucosa nasal).

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea (enjoo), vômito e dor abdominal.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: astenia e fadiga.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Infecções: sepse (comprometimento do corpo como um todo pela presença de infecção não controlada), abscesso (acúmulo localizado de pus), celulite (inflamação dos tecidos abaixo da pele) e infecção.

Distúrbios do sangue e sistema linfático: anemia (diminuição dos glóbulos vermelhos no sangue) e linfopenia (diminuição do número de linfócitos).

Distúrbios do metabolismo e de nutrição: desidratação e hiponatremia (nível de sódio no sangue baixo).
Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, anafiláticas, relacionadas à infusão.
Distúrbios do sistema nervoso: acidente cerebrovascular (derrame cerebral), síncope (desmaio), sonolência e cefaleia (dor de cabeça).
Distúrbios cardíacos: insuficiência cardíaca congestiva e taquicardia supraventricular (tipo de arritmia cardíaca que pode causar palpitação, queda na pressão e perda de consciência).
Distúrbios vasculares: tromboembolismo (arterial), trombose venosa profunda (obstrução de veia profunda por coágulo de sangue) e hemorragia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: embolia pulmonar, dispneia, hipóxia (falta de oxigênio) e epistaxe.
Distúrbios gastrintestinais: perfuração intestinal, obstrução do íleo (parte do intestino delgado), fístula reto-vaginal (comunicação anormal entre o reto e a vagina), distúrbios gastrintestinais, estomatite (inflamação da mucosa da boca) e proctalgia (dor retal).
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.
Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesqueléticos: fraqueza muscular, mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações) e lombalgia (dor nas costas).
Distúrbios urinários e renais: proteinúria e infecção do trato urinário.
Distúrbios gerais e condições do local de administração: dor, letargia (sonolência) e inflamação mucosa.
Distúrbios do sistema reprodutivo e mama: dor pélvica (dor na região da pelve).

Reações adversas que ocorreram com diferença ≥ 10%, quando comparadas ao grupo de controle em, pelo menos, um estudo clínico
Reação muito comum (ocorre em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)
Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia (falta de apetite), hipomagnesemia (nível de magnésio no sangue baixo) e hiponatremia (nível de sódio no sangue baixo).
Distúrbios do sistema nervoso: disgeusia (alteração do paladar), cefaleia e disartria (dificuldade na articulação de palavras).
Distúrbios oculares: distúrbios oculares e lacrimejamento (produção de lágrimas) aumentado.
Distúrbios vasculares: hipertensão.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dispneia, epistaxe, rinite e tosse.

Distúrbios gastrintestinais: obstipação (prisão de ventre), estomatite, hemorragia retal e diarreia.
Distúrbios endócrinos: insuficiência ovariana.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: dermatite esfoliativa (descamação da pele), pele seca e manchas da pele.
Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesqueléticos: artralgia (dor nas articulações).
Distúrbios urinários e renais: proteinúria.
Distúrbios gerais e condições do local de administração: febre, astenia, dor e inflamação do revestimento interno dos sistemas digestório, respiratório e geniturinário.
Exames complementares de diagnóstico: perda de peso.
Infecções: paroníquia (infecção da pele ao redor da unha).

Perfuração gastrintestinal e fístula

O bevacizumabe vem sendo associado a casos graves de perfuração gastrintestinal. Perfurações gastrintestinais têm sido relatadas em estudos clínicos com uma incidência de menos de 1% em pacientes com câncer metastático de mama ou de pulmão de não pequenas células não escamoso, de até 2% em pacientes com câncer metastático de células renais ou câncer de ovário e até 2,7% (incluindo fístula gastrintestinal e abscesso) em pacientes com câncer colorretal metastático.
Evolução fatal foi relatada em, aproximadamente, um terço dos casos graves de perfuração gastrintestinal, que representa entre 0,2% e 1% de todos os pacientes tratados com bevacizumabe.
A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático, perfurações gastrintestinais (todos os graus) foram reportadas em 3,2% dos pacientes tratados com bevacizumabe, sendo que todos tiveram histórico de radiação pélvica prévia.
A ocorrência desses eventos variou em tipo e gravidade, desde a presença de ar livre observada em radiografia simples de abdome, que se resolveu sem tratamento, até perfuração intestinal com abscesso abdominal e evolução fatal. Em alguns casos, estava presente uma inflamação intra-abdominal de base, tanto por doença ulcerosa gástrica como por necrose do tumor, diverticulite (divertículos inflamados) ou colite (inflamação do intestino grosso) associadas à quimioterapia. A associação causal entre processo inflamatório intra-abdominal, perfuração gastrintestinal e bevacizumabe não foi estabelecida.
Em um estudo com pacientes com câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático, a incidência de fístula gastrintestinal-vaginal foi 8,3% em pacientes tratados com bevacizumabe e 0,9% em pacientes no braço controle, sendo que todos tiveram histórico de radiação pélvica prévia. Pacientes que desenvolveram fístula gastrintestinal-vaginal também podem ter obstruções intestinais e necessitar de intervenção cirúrgica, bem como ostomias (comunicação confeccionada através de um

procedimento cirúrgico entre um órgão oco, por exemplo intestino e bexiga, e a superfície externa).

Fístulas não gastrintestinais

O bevacizumabe foi associado a casos graves de fístula, incluindo eventos que resultaram em óbito.

Em estudos clínicos com bevacizumabe, fístulas gastrintestinais foram relatadas com incidência de até 2% em pacientes com câncer colorretal metastático e câncer de ovário, mas também foram relatadas menos comumente em pacientes com outros tipos de câncer.

A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático, 1,8% dos pacientes tratados com bevacizumabe e 1,4% dos pacientes no braço controle apresentaram fístula vaginal não gastrintestinal, vesical ou do trato genital feminino.

Relatos incomuns (≥ 0,1% a < 1%) de outros tipos de fístula, que envolvem áreas do corpo que não o trato gastrintestinal (nos pulmões e nos canais biliares) foram observados em várias indicações. Fístulas também foram observadas na experiência pós-comercialização.

Os eventos foram observados em diferentes períodos durante o tratamento, variando desde uma semana até mais de um ano após o início do tratamento com bevacizumabe, a maioria ocorrendo dentro dos primeiros seis meses de terapia.

Hemorragia

Em estudos clínicos realizados em todas as indicações, a incidência total de eventos hemorrágicos variou de 0,4% a 6,9% em pacientes tratados com bevacizumabe, em comparação com 0 a 4,5% dos pacientes no grupo controle de quimioterapia.

Os eventos hemorrágicos observados nos estudos clínicos com bevacizumabe foram, predominantemente, hemorragia associada ao tumor (veja a seguir) e hemorragia de mucosas e pele mínima, como epistaxe.

Hemorragia associada ao tumor

Casos de hemorragia pulmonar/hemoptise grave ou maciça foram observados, principalmente, em estudos realizados em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Os possíveis fatores de risco incluem histologia escamosa, tratamento com medicamentos antirreumáticos/anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia prévia, terapêutica com bevacizumabe, antecedentes de aterosclerose (endurecimento das artérias), localização central do tumor e cavitação (formação de cavidades) do tumor antes ou durante a

terapia. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapia com bevacizumabe e a histologia escamosa. Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com histologia escamosa ou mista com predominância de histologia escamosa foram excluídos dos estudos subsequentes, embora os pacientes com histologia do tumor desconhecida tenham sido incluídos.

Hemorragia pulmonar /hemoptise maior ou maciça pode ocorrer repentinamente e, em até dois terços dos casos de hemorragias pulmonares graves, resultou em evento fatal.

Hemorragias gastrintestinais, incluindo hemorragia retal e melena (fezes com sangue digerido, com aspecto de borra de café), foram observadas em pacientes com câncer colorretal e avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.

A incidência de sangramento de sistema nervoso central em pacientes com metástases de SNC não tratadas que receberam bevacizumabe não foi prospectivamente avaliada em estudos clínicos. Em análise exploratória retrospectiva, a partir de dados de 13 estudos randomizados concluídos em pacientes com tumores de vários tipos, três pacientes [de total de 91 (3,3%) com metástases cerebrais] apresentaram sangramento de SNC, quando tratados com bevacizumabe, em comparação a um caso entre os 96 pacientes (1%) que não foram expostos a bevacizumabe. Em dois estudos subsequentes em pacientes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 pacientes), foi relatado um caso de sangramento de SNC.

Em todos os estudos clínicos de bevacizumabe foi observada hemorragia mucocutânea em até 50% dos pacientes tratados com bevacizumabe. Foi relatada, mais comumente, epistaxe com duração menor que cinco minutos e resolvida sem intervenção clínica, não necessitando de nenhuma alteração no esquema de tratamento com bevacizumabe.

Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de pequenas hemorragias mucocutâneas (por exemplo, epistaxe) possa ser dose dependente.

Também houve eventos menos comuns de hemorragia mucocutânea mínima em outros locais, como sangramento gengival ou hemorragia vaginal.

Hipertensão

Nos estudos clínicos, com exceção do estudo JO25567 realizado com o medicamento comparador Avastin®, foi observada incidência total de hipertensão variando até 42,1% nos grupos com bevacizumabe, em comparação com até 14% nos grupos de controle. A incidência total de hipertensão em pacientes que receberam bevacizumabe variou de 0,4% a 17,9%. Crise hipertensiva ocorreu em até 1,0% dos pacientes tratados com bevacizumabe, em comparação

com até 0,2% dos pacientes tratados com a mesma quimioterapia isolada.
No estudo JO25567, hipertensão de todos os graus foi observada em 77,3% dos pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com erlotinibe como primeira linha de tratamento para câncer de pulmão de não-pequenas células, não escamoso com mutações ativadoras de EGFR, em comparação com 14,3% dos pacientes tratados somente com erlotinibe. Hipertensão de grau 3 ocorreu em 60,0% dos pacientes tratados com bevacizumabe em combinação com erlotinibe, em comparação a 11,7% dos pacientes tratados somente com erlotinibe. Não houve eventos de hipertensão graus 4 ou 5.
Geralmente, a hipertensão foi adequadamente controlada com anti-hipertensivos orais, como inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e bloqueadores do canal de cálcio. Raramente resultou em descontinuação do tratamento com bevacizumabe ou hospitalização.
Casos muito raros de encefalopatia hipertensiva foram relatados, alguns dos quais foram fatais.
O risco de hipertensão associada a bevacizumabe não se correlacionou com as características basais dos pacientes, doença de base ou terapia concomitante.

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível
Dois casos confirmados (0,8%) de SEPR foram reportados em um estudo clínico. Os sintomas geralmente resolvem-se ou melhoram dentro de dias, apesar de alguns pacientes desenvolverem sequelas neurológicas.

Tromboembolismo
– Tromboembolismo arterial
Incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais foi observada em pacientes tratados com bevacizumabe, incluindo acidentes cerebrovasculares, infarto, ataques isquêmicos transitórios (alterações neurológicas transitórias e reversíveis, por diminuição do fluxo sanguíneo para alguma região do cérebro) e outros eventos tromboembólicos arteriais.
Em estudos clínicos conduzidos com Avastin®, a incidência total variou em até 3,8% dos pacientes tratados com bevacizumabe, em comparação com até 1,7% nos braços de controle da quimioterapia. Evento fatal foi relatado em 0,8% de pacientes que receberam bevacizumabe em combinação com quimioterapia, em comparação com 0,5% dos pacientes que receberam apenas quimioterapia.
Acidentes cerebrovasculares (incluindo ataques isquêmicos transitórios) ocorreram em até 2,7% dos pacientes tratados com bevacizumabe, em comparação com até 0,5% dos pacientes

no grupo de controle; infarto em até 1,4% dos pacientes tratados com bevacizumabe em comparação com até 0,7% dos pacientes nos grupos de controle.
Em estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático que não eram candidatos a tratamento com irinotecano, eventos tromboembólicos arteriais foram observados em 11% (11/100) dos pacientes tratados com bevacizumabe (Avastin®), em comparação com 5,8% (6/104) dos pacientes no grupo controle que receberam quimioterapia.

– Tromboembolismo venoso

Em estudos clínicos com o medicamento comparador, a incidência total de eventos tromboembólicos venosos variou de 2,8% a 17,3% nos pacientes tratados com bevacizumabe, em comparação com 3,2% a 15,6% nos grupos de controle que receberam quimioterapia. Eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Eventos tromboembólicos venosos graus 3 – 5 foram relatados em maior porcentagem em pacientes tratados com quimioterapia e bevacizumabe, em comparação com pacientes que receberam apenas quimioterapia. Pacientes que apresentaram evento tromboembólico venoso podem estar sob alto risco de recorrência, se receberem bevacizumabe associado à quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)

Em estudos clínicos com bevacizumabe (Avastin®), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi observada em todas as indicações avaliadas até o momento. Entretanto, ICC ocorreu, predominantemente, em pacientes com câncer de mama metastático. Em cinco estudos clínicos, em pacientes com câncer de mama metastático, insuficiência cardíaca congestiva reportada em pacientes tratadas com bevacizumabe **(**Avastin®) em combinação com quimioterapia, foi de até 3,5%, comparada com até 0,9% nos braços controle.
Em estudos clínicos com o produto comparador, para pacientes que receberam antraciclinas concomitantemente ao bevacizumabe, a incidência de ICC grau 3 ou superior para os respectivos braços controle e bevacizumabe, foram semelhantes aos de outros estudos em câncer de mama metastático. As incidências de ICC em todos os graus foram semelhantes entre os braços antraciclina + bevacizumabe (6,2%) e antraciclina + placebo (6,0%).
A maioria das pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante os estudos clínicos em câncer de mama metastático apresentou melhora dos sintomas e/ou função ventricular esquerda depois de tratamento clínico adequado.

Na maioria dos estudos clínicos com bevacizumabe, pacientes com ICC preexistente foram excluídos; portanto, não há informações disponíveis sobre o risco de ICC nessa população.
A exposição prévia a antraciclinas e/ou irradiação da parede torácica podem ser possíveis fatores de risco para desenvolvimento de ICC.
O aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi observado em estudos clínicos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (tipo comum de linfoma) que estavam recebendo bevacizumabe (Avastin®) com doses cumulativas de doxorrubicina superiores a 300 mg/m^2, esse estudo clínico comparou rituximabe/ciclofosfamida /vincristina/doxorrubicina/prednisona (R-CHOP) e bevacizumabe com R-CHOP sem bevacizumabe. A incidência de ICC foi, em ambos os braços do estudo, superior àquela observada para a terapia com doxorrubicina; a taxa foi maior no braço R-CHOP e bevacizumabe.

Cicatrização de feridas

Como bevacizumabe pode ter impacto adverso sobre a cicatrização de feridas, pacientes submetidos à cirurgia de grande porte nos últimos 28 dias antes de iniciar o tratamento com bevacizumabe foram excluídos da participação nos estudos clínicos.
Segundo estudos clínicos realizados em câncer colorretal metastático com o medicamento comparador Avastin®, não houve risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas em pacientes que sofreram cirurgia de grande porte entre 28−60 dias antes do início da terapia. Foi observado aumento na incidência de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas, ocorrendo dentro de 60 dias de cirurgia de grande porte em pacientes em tratamento com bevacizumabe na época da cirurgia. A incidência variou entre 10% (4/40) e 20% (3/15).
Foram relatados casos de graves complicações na cicatrização durante o uso de bevacizumabe, alguns dos quais apresentaram consequências fatais.
Nos estudos de câncer de mama metastático e localmente recorrente, complicações na cicatrização de feridas foram observadas em até 1,1% das pacientes que recebiam bevacizumabe, em comparação com até 0,9% das pacientes dos grupos de controle.

Proteinúria

Em estudos clínicos com Avastin®, proteinúria foi relatada na faixa de 0,7% a 54,7% dos pacientes que receberam bevacizumabe. A proteinúria variou em intensidade, desde

clinicamente assintomática, transitória, traços de proteinúria até síndrome nefrótica.
Os pacientes com histórico de hipertensão podem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de proteinúria, quando tratados com bevacizumabe. Existem evidências sugerindo que proteinúria pode estar relacionada à dose de bevacizumabe. Recomenda-se efetuar um exame de proteinúria antes do início da terapia com bevacizumabe.

Reações de hipersensibilidade e à infusão

Em alguns estudos clínicos realizados com o medicamento comparador, reações anafiláticas (reações alérgicas agudas e graves) e tipo anafilactóides (clinicamente semelhantes com as reações anafiláticas) foram notificadas mais frequentemente em pacientes tratados com o medicamento bevacizumabe comparador (Avastin®) em combinação com quimioterapia que apenas com quimioterapia. A incidência dessas reações, em alguns estudos clínicos de Avastin®, é comum (de até 5% em pacientes tratados com bevacizumabe).

Insuficiência ovariana/fertilidade

A incidência de novos casos de insuficiência ovariana, definida como ausência de menstruação permanente por três ou mais meses, em pacientes não-grávidas, foi avaliada. Novos casos de insuficiência ovariana foram relatados mais frequentemente em pacientes que receberam bevacizumabe. Após a descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi recuperada na maioria das mulheres avaliadas. Os efeitos de longa duração do tratamento com bevacizumabe na fertilidade feminina são desconhecidos.

Pacientes idosos

Em estudos clínicos randomizados com o medicamento comparador, a idade acima de 65 anos foi associada a risco aumentado para desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais, incluindo acidentes cerebrovasculares, ataques isquêmicos transitórios e infarto, em comparação com os pacientes com idade ≤ 65 anos, quando tratados com bevacizumabe. Outras reações com maior frequência em pacientes acima de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia, neutropenia, diarreia, náusea, dor de cabeça e fadiga em todos os graus. Em um estudo clínico com bevacizumabe, a incidência de hipertensão (pressão alta) grau ≥ 3 foi duas vezes maior nos pacientes > 65 anos do que no grupo mais jovem (< 65 anos). Em um estudo com pacientes de câncer de ovário recorrente resistente à platina, foram também reportadas alopecia (queda de cabelo), inflamação na mucosa, neuropatia sensorial periférica,

proteinúria e hipertensão e ocorreram em uma taxa de, pelo menos, 5% maior no braço quimioterapia + bevacizumabe para os pacientes ≥ 65 anos tratados com bevacizumabe, quando comparado com os pacientes < 65 anos tratados com bevacizumabe.

A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático que utilizou bevacizumabe, não se observou aumento na incidência de outros eventos relacionados a bevacizumabe, incluindo perfuração gastrintestinal, complicações na cicatrização de feridas, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia em pacientes idosos (> 65 anos) que receberam bevacizumabe, em comparação aos pacientes com idade ≤ 65 anos também tratados com bevacizumabe.

Alterações laboratoriais

Redução do número de neutrófilos, redução do número de leucócitos e presença de proteinúria podem estar associadas ao tratamento com bevacizumabe.

De acordo com estudos clínicos realizados com bevacizumabe, as seguintes alterações laboratoriais foram observadas com uma incidência aumentada (≥ 2%) nos pacientes tratados com bevacizumabe, em comparação àqueles nos grupos controle: hiperglicemia (aumento da quantidade de açúcar no sangue), hemoglobina diminuída, hipocalemia (redução do potássio no sangue), hiponatremia (redução do sódio no sangue), contagem diminuída de células brancas do sangue, tempo aumentado da protrombina e razão normalizada internacional (exames feitos no sangue e que indicam como está a coagulação).

Estudos clínicos têm demonstrado que elevações transitórias na creatinina do soro sanguíneo (na faixa de 1,5–1,9 vezes o nível basal), ambas com e sem proteinúria (proteínas na urina), estão associadas ao uso de bevacizumabe. A elevação observada na creatinina do soro sanguíneo não foi associada à maior incidência de sintomas de insuficiência dos rins nos pacientes tratados com bevacizumabe.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas medicamentosas foram identificadas na experiência pós-comercialização do medicamento comparador Avastin® (Tabela 1) com base em relatos de casos espontâneos e casos de literatura. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos do dicionário médico para atividades regulatórias (MedDRA) e a estimativa de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes (≥1 / 10); comum (≥1 / 100 a <1/10); incomum (≥1 / 1.000 a <1/100); raro (≥1 / 10.000

a <1 / 1.000); muito raro (<1 / 10.000).

Tabela 1. Reações adversas de acordo com a experiência pós-comercialização do medicamento comparador Avastin®

Reação adversa	**Frequência**
Infecções e infestações	
Fascite necrosante (infecção do tecido subcutâneo)[1,2]	Raro
Distúrbios do sistema nervoso	
Encefalopatia hipertensiva (aumento da pressão intracraniana)[2,3]	Muito raro
Síndrome da encefalopatia posterior reversível (alteração cerebral com dor de cabeça)[2]	Raro
Distúrbios vasculares	
Microangiopatia trombótica (alteração dos vasos sanguíneos) dos rins, manifestada clinicamente como proteinúria (proteína na urina)[2,3]	Desconhecido
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Perfuração do septo nasal	Desconhecido
Hipertensão pulmonar	Desconhecido
Disfonia (alteração da voz)	Comum
Distúrbios gastrointestinais	
Úlcera gastrointestinal	Desconhecido
Distúrbios hepatobiliares	
Perfuração da vesícula biliar	Desconhecido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Osteonecrose (destruição do tecido ósseo) da mandíbula[4]	Desconhecido
Osteonecrose (destruição do tecido ósseo) em regiões diferentes da mandíbula[5,6]	Desconhecido
Distúrbios congênitos, familiares e genéticos	
Anormalidades fetais[7]	Desconhecido

[1] Geralmente secundária a complicações na cicatrização de feridas, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula.
[2] Ver item "O que devo saber antes de usar este medicamento?".
[3] Ver item "Quais os males que este medicamento pode me causar?".
[4] Casos de osteonecrose da mandíbula foram observados em pacientes tratados com bevacizumabe, principalmente em associação com o uso prévio ou concomitante de bisfosfonatos.
[5] Casos observados em pacientes pediátricos tratados com bevacizumabe.
[6] A osteonecrose observada na população pediátrica em ensaios clínicos não pertencentes à empresa foi identificada através da vigilância pós-comercialização e, por conseguinte, foi adicionada ao item de experiência pós- comercialização, uma vez que nem o grau CTC nem a taxa de notificação estavam disponíveis nos dados publicados.
[7] Foram observados casos em mulheres tratadas apenas com bevacizumabe ou em combinação com fármacos quimioterápicos embriotóxicos.

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas da experiência pós-comercialização do medicamento comparador (Avastin®)

Distúrbios oculares (relatadas pelo uso intraocular não aprovado)

Endoftalmite infecciosa (uma infecção no interior do olho, de frequência desconhecida; alguns casos levando à cegueira permanente; um caso relatou extensão extra-ocular da infecção resultando em meningoencefalite); Inflamação intraocular (alguns casos levando à cegueira permanente: incluindo um tipo de inflamação ocular grave, e que levou à cegueira após a combinação de um produto

quimioterápico anticâncer para administração intravenosa), tal como endoftalmite estéril, uveíte e vitreíte; Descolamento da retina (frequência desconhecida); rasgo do epitélio do pigmento da retina (frequência desconhecida); Pressão intraocular aumentada (frequência desconhecida); Hemorragia intraocular tal como hemorragia vítrea ou hemorragia retiniana (frequência desconhecida); Hemorragia conjuntival (frequência desconhecida).

A análise combinada de dados observacionais do uso intraocular não aprovado de Avastin® comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de inflamação intraocular com o uso de bevacizumabe, assim como um risco aumentado para cirurgia de catarata.

Após a utilização de métodos variáveis e não validados de preparo, armazenamento e manuseio do comparador Avastin®, levaram a eventos adversos oculares graves em pacientes, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando a cegueira.

Eventos Sistêmicos (relatados a partir de uso intraocular não aprovado)

Um estudo observacional que comparou o uso intraocular não aprovado de bevacizumabe ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de derrame hemorrágico para o bevacizumabe assim como aumento do risco de mortalidade global.

Um segundo estudo observacional detectou resultados semelhantes para todos os casos de mortalidade. Em um estudo clínico controlado, randomizado, comparando o uso não aprovado de bevacizumabe em pacientes com degeneração macular exudativa com tratamentos aprovados foi reportado aumento do risco de eventos adversos sistêmicos sérios com o bevacizumabe, maioria dos quais resultou em hospitalização.

Atenção: este produto é um medicamento biossimilar novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

É pouco provável que você receba dose excessiva de **Bevyx**. Se isso acontecer, os principais sintomas corresponderão às reações indesejáveis descritas para o medicamento, que serão reconhecidos por seu médico, que saberá como tratá-los.
A dose mais elevada testada em seres humanos (20 mg/kg de peso corporal, a cada duas semanas, por via intravenosa) foi associada com enxaqueca intensa em vários pacientes.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3348.0004

Produzido por: Bio-Thera Solutions, Ltd. - Guangzhou, China.

Registrado e importado por: BIOMM S/A

Avenida Regent, nº 705, Alphaville Lagoa dos Ingleses, Nova Lima – MG, Brasil.

CEP: 34018-000

CNPJ: 04.752.991/0001-10

Indústria Brasileira.

® Marca Registrada

SAC 0800-057-2466

www.biomm.com

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO. VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/09/2025.

Bula atualizada conforme bula do medicamento comparador aprovada em 03/07/2025.

USPI 2020

Bev_solinj03

BIOMM

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
08/2025	Gerado durante o peticionamento	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7.cuidados de armazenamento do medicamento Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL
28/05/2025	0721388/25-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	25/11/2021	4655825/21-0	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por	21/10/2024	Adequação item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
		60/12			Comparabilidade				
20/05/2025	0678734/25-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4655825/21-0	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	21/10/2024	Adequação item 8. Posologia e Modo de Usar	VPS	Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL
15/05/2025	0655450/25-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2021	4655825/21-0	10369 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	21/10/2024	Inclusão inicial	VP/VPS	Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL