

Lumiere® Bevacizumab

Solución inyectable Intravítreo (VI)

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada vial de 0,2 ml de LUMIERE® contiene: 5 mg de Bevacizumab. Excipientes: α , α -trehalosa dihidratada, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico dibásico anhídrico, polisorbato 20, agua para inyección c.s. Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticuerpo monoclonal, antiangiogénico. Código ATC: S01LA

INDICACIONES

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del tipo IgG1, de 149 kDa, que se une e inhibe al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) impidiendo su interacción con su receptor (VEGFR) en la superficie de células endoteliales. Los receptores con los que habitualmente interactúa VEGF son Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2). La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización) así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad. Bevacizumab se produce en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Esta línea celular está genéticamente diseñada para expresar y secretar en el cultivo celular una molécula con la estructura, los atributos fisiocológicos y biológicos adecuados.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la administración intravítreo de Bevacizumab oftálmico evaluada en conejos demostró una vida media de 4,32 días en el ojo del animal, detectándose muy pequeñas cantidades de droga en suero. En macacos las concentraciones intravítreas de VEGF disminuyen en el ojo tratado por al menos 4 semanas, con mínimo efecto sobre el ojo contralateral no tratado. Las concentraciones medidas máximas de Bevacizumab en suero se observaron a la semana de administración intravítreo: 1430 ng/ml. La farmacocinética sistémica de Bevacizumab oftálmico se evaluó en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 15 pacientes con degeneración macular relacionada con la edad a los que se les administró 1,25 mg de Bevacizumab intravítreo en tres dosis (1, dosis mensual, durante 3 meses) y se les realizaron mediciones sanguíneas luego de la 1ª y 3ª dosis en momento basal, a las 3 horas post inyección y en los días 1, 3, 7 y 28 post administración. En este ensayo se obtuvieron los siguientes datos de exposición sistémica de la droga tras la primera dosis (valores medios): C max: 0,76 nM (DS 0,31), C min 0,44 nM (DS 0,14), área bajo la curva: 15,73 (DS 5,76). Luego de la tercera dosis se observaron las siguientes concentraciones medias: C max: 1,47 nM (DS 0,55), C min 0,70 nM (DS 0,29), área bajo la curva: 29,12 (DS 10,35).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de LUMIERE® es de 0,05 ml (lo que equivale a 1,25 mg de Bevacizumab), administrado en forma de inyección intravítreo única. El intervalo entre dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas. LUMIERE® oftálmico es de administración inyectable intravítreo y por tanto debe administrarlo un oftalmólogo con experiencia en este tipo de aplicación. Como es típicamente recomendado se sugiere iniciar con una inyección al mes, durante 3 meses, continuando hasta que no se observen signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y en base a la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. En caso que los parámetros visuales y anatómicos indiquen a criterio médico que el paciente no se está beneficiando del tratamiento se debe interrumpir el tratamiento con LUMIERE® oftálmico. La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (p. ej. tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluorescina).

Poblaciones especiales

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

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

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

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

Forma de administración

Vial para un solo uso. Únicamente para administración inyectable por vía intravítreo. Cada frasco ampolla de LUMIERE® oftálmico, agujas, filtro y jeringa es para un solo uso. Este medicamento es estéril y no contiene conservantes; por lo tanto, una vez extraída la dosis única del frasco ampolla, los sobrantes deben descartarse desde el punto de vista del riesgo de contaminación microbiológica y es independiente de la estabilidad físico química del medicamento conservado refrigerado (2°C a 8°C). La reutilización de los sobrantes del frasco ampolla, las agujas con filtro y jeringa pueden producir infecciones o lesiones en el paciente. Serán responsabilidad del médico tratar en cuenta a las buenas prácticas asépticas de extracción de la dosis única, de la aplicación y del almacenamiento indicado (2°C a 8°C). Debe descartarse todo sobrante del medicamento no utilizado, por los medios adecuados, según la norma local vigente. Antes de la administración de LUMIERE® oftálmico se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

Modo de preparación

Utilice una técnica aséptica apropiada, que asegure la esterilidad del medicamento. Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, situaciones en las que deberá descartarse. El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un bifelestatofito estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítreo, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular, acorde con la práctica médica. Se recomienda que el paciente realice de modo ambulatorio profilaxis preoperatoria con antimicrobiano tópico de amplio espectro y continúe con el tratamiento luego de la administración de LUMIERE® oftálmico intravítreo.

Modo de administración

Todos los componentes son estériles y para un solo uso. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar

si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad/lesión. Recuerde que el procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, uso de barbijos en personal médico y paciente, un campo estéril, un bifelestatofito estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de la inyección se debe proporcionar la limpieza y antisepsia de piel y párpados y zona periorcular, la administración de una anestesia adecuada (por ej. Propacaina) y de un antibiótico de amplio espectro tópico (por ej. Gatifloxacina), que posteriormente el paciente continuará ambulatoriamente a modo de profilaxis de perioperación.

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

1. Desinfecte la parte exterior del tapón de goma del vial, con desinfectante (Ej. Alcohol al 70% v/v de preparación reciente).

2. Incorpore la aguja para extracción con filtro de 18G x 1 ½" (1,2 mm x 40 mm, 5 µm, suministrada) a la jeringa de 1 ml (suministrada) usando técnicas asépticas. Inserte la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.

3. Extraiga todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.

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

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

6. Incorpore la aguja para la administración de la inyección de 30G x ½" (0,3 mm x 13 mm) que se ha suministrado a la jeringa con firmeza y de forma aseptica.

7. Quite el capuchón de cierre de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja de la jeringa.

Nota: sujeté la aguja para inyección por el cono mientras se retira la cápsula de cierre.

8. Expulse el aire de la jeringa y ajuste cuidadosamente la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa. La jeringa está lista para la inyección.

La aguja para inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del límbo en la cavidad vítreo, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

Tras la inyección, no tape la aguja con el capuchón de cierre ni la separe de la jeringa. Elimine la jeringa utilizada junto con la aguja en un contenedor para objetos punzantes o elimine de acuerdo con la normativa local.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación. HiperSENSIBILIDAD a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Pacientes con infecciones oculares o periorculares o con sospecha de éstas. Pacientes con inflamación intravítreo grave.

ADVERTENCIAS

LUMIERE® es Bevacizumab solo para inyección intravítreo.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítreo

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Bevacizumab se han asociado a endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, incremento de la presión intravítreo, hemorragias intravítreas, inflamación intravítreo, desgarro retiniano, progresión de catarratas y catarata traumática iatrogénica, atrofia del globo ocular. Recuerde que la administración de LUMIERE® oftálmico siempre debe hacerse bajo técnicas de inyección asépticas adecuadas. Así mismo, durante la semana posterior a la inyección, se debe realizar seguimiento de los pacientes, para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (dolor, disminución de visión, ojo rojo, sensibilidad a la luz) o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) durante los primeros minutos luego de la aplicación de Bevacizumab, con tendencia a la normalización a los pocos minutos. Sin embargo en casos aislados este descenso no sucedió hasta pasados los 30 minutos.

Dado que otros anti-VEGF también se han asociado a este evento se sugiere monitorizar la presión intraocular y la perfusión de la cabeza del nervio óptico, instaurando el tratamiento adecuado en caso de ser necesario.

Hemorragias

Durante el uso endovenoso de esta medicación para uso oncológico en dosis 400 veces superiores a las utilizadas en degeneración macular se han reportado: hemorragias, especialmente asociadas al tumor. El uso intravítreo podría asociarse a hemorragia intravítreo, que en casos severos puede generar desprendimiento de retina con pérdida de la visión.

Immunogenicidad

Existe potencial de desarrollo de reacciones inmunes con LUMIERE® oftálmico, como con otros anticuerpos monoclonales. Se deberá también instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intravítreo incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intravítreos.

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

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

Usos simultáneo en ambos ojos

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

Usos en población pediátrica

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

PRECAUCIONES

LUMIERE® es Bevacizumab solo para inyección intravítreo.

Hipertensión

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

Tromboembolismo arterial

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

Trombo venoso profundo

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

Insuficiencia ovárica/ fertilitad

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

Interacciones con otros medicamentos

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

Carcinogénesis-mutagénesis-trastornos de la fertilidad

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

Fertilidad-Embarazo-Lactancia

LUMIERE®, Bevacizumab intravítreo no está indicado en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo ni en la lactancia. En caso de exposición a dicho fármaco, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico.

Anomalías de laboratorio

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El procedimiento de administración de LUMIERE® oftálmico puede inducir trastornos visuales pasajeros que podrían afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La influencia de Bevacizumab sistémico sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y sincope con el uso de Bevacizumab. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Usos en pediatría

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

REACCIONES ADVERSAS

Se describe a continuación el perfil de seguridad de Bevacizumab oftálmico descrita por una revisión sistemática que reúne 11.018 administraciones intravítreas de Bevacizumab en 4.882 pacientes y un seguimiento medio de 5 meses (rango 3-24 meses) (Refina 2011; 31: 1449-69). Se expresan la frecuencia de cada manifestación cada 100 inyecciones y su respectivo intervalo de confianza del 95%:

Endoftalmitis: 0,05 (95% IC: 0,03-0,10), con una tasa acumulativa de 0,04 (95% IC: 0,02-0,14). Desprendimiento de retina 0,07 (95% IC: 0,04-0,12), desprendimiento sobre el epitelio pigmentario retiniano (EPR) 0,07 (95% IC: 0,08-0,28) y desgarros sobre EPR 0,27 (95% IC: 0,18-0,38). Las reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto tales como iritis, iridociclititis, uveítis y/o vitritis ilegan a 0,25 (95% IC: 0,16-0,35) cada 100 inyecciones. Incremento en la presión intraocular (PIO) es del 0,15 (95% IC: 0,06-0,20) este incremento se observó durante los primeros 2 ó 3 minutos luego de la aplicación de Bevacizumab; con tendencia a la normalización en los minutos siguientes excepto en un paciente registrado donde el descenso inferior a 30 mmHg no sucedió hasta pasados los 30 minutos. Además del efecto a corto plazo del Bevacizumab sobre la PIO, se han evaluado los cambios a largo plazo sin encontrar cambios significativos entre la PIO basal y la medida en 29 ojos tras múltiples aplicaciones de Bevacizumab (entre 2 y 4) durante 6 meses de seguimiento. La tasa de hemorragias intravítreas (subretinianas o vitreos) es del 0,10 (95% IC: 0,05-0,18) cada 100 inyecciones, esta cifra podría ser una complicación asociada al curso natural de la patología retinal con neovasos. La tasa de incidencia de progresión a catarratas al 0,05 (95% IC: 0,01-0,10). Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son, el desconfort ocular y alteraciones conjuntivales, casi todos ocurridos con una tasa acumulativa menor al 5%. A nivel sistémico la tasa de eventos efectos adversos acumulada cada 100 aplicaciones intravítreas de Bevacizumab es para eventos cardiovasculares de 0,05

(95% IC: 0,01-0,10), 6 de los pacientes tratados murieron por infarto de miocardio y 4 por historia de hipertensión, enfisema pulmonar, ACV y cardiomiopatía luego de enfermedad prolongada. La tasa de enfermedades vasculares como trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria ilíaca y trombosis de la arteria femoral fue de 0,03 (95% IC: 0,01-0,08), uno de los pacientes tratados tenía historia de trombosis venosa profunda. La tasa de eventos hipertensivos corresponde a 0,15 (95% IC: 0,10-0,21), observándose que en tres de los casos la presión sistólica superaba los 200 mmHg. En un estudio que siguió a los pacientes con monitoreo ambulatorio de la TA se detectó un incremento significativo en la tensión arterial tras la 1^a, 3^a y 6<sup

gía postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia oscila entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15). Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con Bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión: En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafiláctico con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones es más elevada en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab.

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

Insuficiencia ovárica / fertilidad: En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario, 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 mU/mL y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes del grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SRP requiere confirmación imognélogica, preferentemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SRP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con Bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SRP. Se reportaron 8 casos de SRP en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

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

Hemorragias asociadas al tumor: La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antinfiamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavidad de tumores altos o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que si se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal. En pacientes con cáncer colorectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor. También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC. No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aclarados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron Bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aclarados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con Bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con Bevacizumab. En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratados (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3). Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorragicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis. Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + Bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico). La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino. Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico. En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población. La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC. En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron Bevacizumab con

una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más Bevacizumab con R-CHOP sin Bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con Bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con Bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión: En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafiláctico con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones es más elevada en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab.

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

Insuficiencia ovárica / fertilidad: En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario, 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 mU/mL y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes del grupo mFOLFOX-6+ Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

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

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodissestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capcitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxaliplatin o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel. En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes. Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: *muy frecuentes* ($\geq 1/100$, *frecuentes* ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$), *muy raras* ($\geq 1/10,000$), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

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

Infecciones e infestaciones: **Frecuentes:** sepsis, celulitis, absceso; Infección, infección en el tracto urinario. Rara: fascitis necrosante.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: **Muy frecuentes:** neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. **Frecuentes:** anemia, linopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: **Frecuentes:** hipersensibilidad, reacciones a la perfusión.

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

Trastornos del sistema nervioso: **Muy frecuentes:** neuropatía sensorial periférica disártica, cefalea, disgeusia. **Frecuentes:** accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia. **Rara:** síndrome de encefalopatía posterior reversible. **Muy raras:** encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardíacos: **Frecuentes:** Insuficiencia cardíaca congestiva; taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: **Muy frecuentes:** hipertensión, tromboembolismo venoso. **Frecuentes:** tromboembolismo (arterial); hemorragia, trombosis venosa profunda. **Frecuencia no conocida:** microangiopatía trombótica renal.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Muy frecuentes:** disnea, rinitis. **Frecuentes:** hemorragia pulmonar/ hemoptisis, embolia pulmonar, epistaxis, hipoxia, disfonía. **Frecuencia no conocida:** hipertensión pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: **Muy frecuentes:** hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. **Frecuentes:** perforación gastrointestinal; perforación ileo intestinal, obstrucción intestinal, fistulas rectovaginales; trastorno gastrointestinal, proctalgia. **Frecuencia no conocida:** úlcera gastrointestinal.

Trastornos hepátobiliares: **Frecuencia no conocida:** perforación de la vesícula biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Muy Frecuentes:** complicaciones en la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodissestesia palmoplantar.

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo: **Frecuentes:** fisura, migraña, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. **Frecuencia no conocida:** osteonecrosis mandibular.

Trastornos renales y urinarios: **Frecuentes:** proteinuria.

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

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

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: **Muy frecuentes:** astenia, fatiga. **Frecuentes:** dolor, letargo, inflamación de la mucosa.

Trastornos de la vista: **Frecuencia no conocida:** perforación de la vesícula biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Frecuentes:** complicaciones en la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodissestesia palmoplantar.

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo: **Frecuentes:** fisura, migraña, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. **Frecuencia no conocida:** osteonecrosis mandibular.

Trastornos renales y urinarios: **Frecuentes:** proteinuria.

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

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

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: **Muy frecuentes:** astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. **Frecuentes:** letargia.

Investigaciones: **Muy frecuentes:** pérdida de peso.

Se describen a continuación las **reacciones adversas graves** presentadas tras el uso de Bevacizumab en diferentes indicaciones por vía sistémica y en tratamientos oncológicos y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 o 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control.

Además se incluyen reacciones consideradas **clínicamente significativas o graves**.

Infecciones e infestaciones: **Frecuentes:** sepsis, celulitis, absceso; infección, infección en el tracto urinario. **Frecuencia no conocida:** fascitis necrosante.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: **Muy frecuentes:** neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia. **Frecuentes:** anemia, linopenia.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: **Frecuentes:** deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso: **Muy frecuentes:** neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Trastornos cardíacos: **Frecuentes:** Insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: **Muy frecuentes:** hipertensión. **Frecuentes:** tromboembolismo (arterial), hemorragia, tromboembolismo (venoso), trombosis venosa profunda. **Frecuencia no conocida:** microangiopatía trombótica renal.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: **Frecuentes:** hipertensión.

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

Trastornos gastrointestinales: **Muy frecuentes:** diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Frecuentes: perforación intestinal, ileo, obstrucción intestinal, fistulas rectovaginales, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. **Frecuencia no conocida:** perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hemorragia rectal.

Tenga especial cuidado con LUMIERE®:

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

Trastornos hepátobiliares: **Frecuencia no conocida:** perforación de la vesícula biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Frecuentes:** complicaciones en la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodissestesia palmoplantar.

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo: **Frecuentes:** fisura, migraña, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. **Frecuencia no conocida:** osteonecrosis mandibular.

Trastornos renales y urinarios: **Frecuentes:** proteinuria.

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

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

Trastornos generales y alt. de lugar de administración: **Muy frecuentes:** astenia, fatiga. **Frecuentes:** dolor, letargo, inflamación de la mucosa.

Trastornos de la vista: **Frecuencia no conocida:** perforación de la vesícula biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: **Frecuentes:** complicaciones en la cicatrización de heridas, síndrome de eritrodissestesia palmoplantar.

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo