

Bevax®

Bevacizumab

Bevax® es un fármaco antineoplásico. Está indicado para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. El nombre comercial de este fármaco es **Bevax®**.

Concentrado para solución para perfusión

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal

Código ATC: L01XC07

INDICACIONES

Cáncer colo-rectal metastásico:

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

Cáncer de mama metastásico (CMm)

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

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

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

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

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

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

Glioblastoma:

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

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

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del tipo IgG1 que se une e inhibe al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) impidiendo su interacción con su receptor (VEGFR) en la superficie de células endoteliales. Los receptores con los que habitualmente interactúa VEGF son Fit-1 y KDR. La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). En tejidos normales habría poca expresión de VEGF pero una significativa regulación positiva en la vasculatura de algunos tumores. La neutralización de VEGF se piensa que inhibe el crecimiento tumoral e impide las metástasis. La administración de Bevacizumab produce regresión de la vascularización tumoral, normalizando la vasculatura tumoral residual e inhibiendo la neovascularización del tumor, inhibiendo consecuentemente el crecimiento y progresión tumoral.

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

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

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

FARMACOCINÉTICA:

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

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

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

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

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis necesaria de Bevax® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5 mg, 7,5 mg, 10 mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender de cómo está respondiendo el paciente al tratamiento (Ver Posología). Bevax® es una solución que debe prepararse para su administración. (Ver *Modo Preparación*). La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad. (Ver *Modo de Administración*)

POSOLOGÍA:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

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

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

Modo de preparación:

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

Se deberá extraer la cantidad necesaria de BEVAX® (calculada según indicación y peso corporal) y diluir con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml de cloruro sódico) hasta el volúmen requerido para la administración. La concentración de la solución final de Bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml.

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

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

Modo de administración: Por infusión intravenosa.

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

CONTRAINDICACIONES:

-Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

-Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

-Embarazo.

ADVERTENCIAS

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

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

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

uterino persistente.

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

Fistulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fistulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI. La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fistula GI vaginal.

Fistulas no-GI

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

Complicaciones en la cicatrización

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

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con Bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de Bevacizumab. Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

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

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

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

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

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

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

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

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

PRECAUCIONES

Hipertensión

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

Proteinuria:

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

Tromboembolismo arterial

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

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

Tromboembolismo venoso

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

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino. Suspender el tratamiento con Bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas ≤ grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

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

Neutropenia e infecciones:

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

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

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

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

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

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

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

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

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

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente preveer estrategias para mantener la fertilidad.

Interacciones con otros medicamentos

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de Bevacizumab

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

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabólito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabólitos, ni en la de oxaliplatino. Tampoco Bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a. Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pacientes con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de Bevacizumab y maleato de sunitinib

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

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

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

Radioterapia

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

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

Carcinogénesis-mutagénesis-trastornos de la fertlidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis o mutagenicidad con Bevacizumab.

Bevacizumab podría alterar la fertilidad. Monas cynomolgus tratadas con 0,4 a 20 veces la dosis de Bevacizumab sugiería en humanos mostraron detención en el desarrollo folicular o ausencia de cuerpo lúteo, así como disminuciones relacionadas con la dosis de peso ovárico y uterino, proliferación endometrial y en el número de ciclos menstruales. Luego de un periodo de recuperación de 4 a 12 semanas hubo una tendencia sugestiva de reversibilidad. Tras un periodo 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 tampoco se observó a los 12 meses de recuperación, sin embargo el descenso en el peso uterino, ausencia de cuerpo lúteo y reducción en número de ciclos menstruales se mantuvieron.

Fertilidad-Embarazo-Lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y

en este grupo étareo fueron leucopenia y trombocitopenia severa e incluso amenazante para la vida, neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga.

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

REACCIONES ADVERSA :

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

Reacciones adversas graves seleccionadas:

● **Perforaciones gastrointestinales:** en ensayos clínicos se han reportado fistulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab.

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

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

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

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

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

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

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

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior: 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico. Se describirán a continuación **otras de las reacciones adversas serias** notificadas:

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

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes (≥ 0,1 % y < 1 %) de fistulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fistulas broncopulerales y biliares).

También se han notificado fistulas durante la experiencia post-comercialización. Estas fueron notificadas en diferentes tiempos de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

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

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

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

Hipertensión:

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

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

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

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

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

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

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

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamente significantes fueron hasta de un 8,1% de los

pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observaron 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 antilinfmáticos/antitumorales, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que si se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer 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 aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron Bevacizumab.

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

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

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

Tromboembolismo venoso:

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

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 cérvixpersistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cévix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino. Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

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

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

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

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

Infecciones:

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

Insuficiencia ovárica/ferilidad:

En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mIU/mL y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con Bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los

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

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal peglada o capecilbina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes unguedos 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* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 y <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1.000 y < 1/100), *raras* (≥1/10.000 y < 1/1.000), *muy raras* (<1/10.000), *frecuencia no conocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

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

Infecciones e infestaciones: *frecuentes:* Sepsis, Celulitis, Absceso b,d , Infección, Infección en el tracto urinario. *Rara:* Fascitis necrosante.

Trastomos de la sangre y del sistema linfático: *muy frecuentes:* Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. *Frecuentes:* Anemia, Linfopenia.

Trastomos del sistema inmunológico: *Frecuentes:* Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a,b,d.

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

Trastomos del sistema nervioso: *muy frecuentes:* neuropatía sensorial periférica,b, Disartria, cefalea, disgeusia. *Frecuentes:* accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. *Rara:* Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c. *Muy raras:* Encefalopatía hipertensiva.

Trastomos cardíacos: *Frecuentes:* Insuficiencia cardíaca congestiva a,b, Taquicardia supraventricular.

Trastomos vasculares: *Muy frecuentes:* Hipertensión a,b, Tromboembolismo venoso b,d. *Frecuent-*: tromboembolismo (arterial) b, d, Hemorragia b,d, Trombosis venosa profunda. *Frecuencia no conocida:* Microangiopatía trombótica renal a, b.

Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *muy frecuentes:* disnea, rinitis. *Frecuentes:* Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis b, d, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Distonia o. *Frecuencia no conocida:* Hipertensión pulmonara, Perforación del tabique nasal a.

Trastomos gastrointestinales: *muy frecuentes:* Hemorragia rectal, Estomatitis, Eructamiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. *Frecuentes:* Perforación gastrointestinal b,d, perforación ileo intestinal, Obstrucción intestinal, Fistulas rectovaginales c,d, Trastomo gastrointestinal, Proctalgia. *Frecuencia no conocida:* Úlcera gastrointestinal a.

Trastomos hepatobiliares: *Frecuencia no conocida:* Perforación de la vesícula biliar b,c.

Trastomos de la piel y del tejido subcutáneo: *Muy Frecuentes:* Complicaciones en la cicatrización de heridas b,d, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. *Frecuentes:* sdme de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Muy Frecuente:* artralgia. *Frecuentes:* Fístula a,b Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. *Frecuencia no conocida:* Osteonecrosis mandibular a,b.

Trastomos renales y urinarios: *Muy Frecuentes:* proteinuria b, d.

Trastomos del aparato reproductor: *Muy Frecuentes:* Insuficiencia ovárica, *Frecuente:* dolor pélvico.

Trastonos congénitos , familiares y genéticos: *Frecuencia desconocida:* anomalías fetales a,b.

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

Investigaciones: *muy frecuente:* pérdida de peso.

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

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

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

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

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

Trastomos del metabolismo y de la nutrición: *Frecuentes:* deshidratación

Trastomos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* neuropatía sensorial periférica, *Frecuentes:* accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. *Frecuencia no conocida:* síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c. encefalopatía hipertensiva.

Trastomos cardíacos: *Frecuentes:* Insuficiencia cardíaca congestiva a,b, taquicardia supraventricular.

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

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

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

Trastomos hepatobiliares: *Frecuencia no conocida:* perforación de la vesícula biliar b,c.

Trastomos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuentes:* complicaciones en la cicatrización de heridas a,b, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastomos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Frecuentes:* fístula a,b, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. *Frecuencia no conocida:* osteonecrosis mandibular b,c.

Trastomos renales y urinarios: *Frecuentes:* proteinuria.

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

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

Trastomos generales y alt. de lugar de administración: *muy frecuentes:* astenia, fatiga. *Frecuentes:* dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

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

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

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

Trastomos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara).

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (raro).

Trastomos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunlitinib.

Trastomos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida), Hipertensión pulmonar (no conocida), Distonia (frecuente).

Trastomos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastomos hepatobiliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida).

Trastomos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos.

Trastomos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos. Embriofétoscos conocidos.

SOBREDOSIFICACION:

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247.

- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777.

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160.

Para otros consultos: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

PRESENTACIONES:

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