

# Bevax®Bevacizumab

## Concentrado para solución para perfusión

Vía de administración: intravenosa

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada vial de 4 ml contiene: 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: α,α-trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico mono-hidratado, 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 mono-hidratado, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s.p 16 ml.

Este medicamento es Libre de Gluten

#### 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 quimio-terapia basada en fluoropirimidinas.

##### Cáncer de mama metastásico (Cmm)

**Bevax®** está indicado en combinación con paditaxel para el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos con cáncer de mama me-
tastásico.

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

##### Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNP) avanzado

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

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

##### Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

**Bevax®** está indicado como tratamiento de 1ª línea pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en com-
binación 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 paditaxel está indicado como tratamiento de 1ª línea en mujeres adultas con cáncer avanza-
do de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (Estadios FIGO IIIB, IIIC, y IV).

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

**Bevax®** está indicado en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal pri-
mario recurrente, platinio 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 paditaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada.

##### Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

**Bevax®** está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en
combinación ya sea con paditaxel y cisplatino o carboplatino, o bien paditaxel 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 Flt-1 y KDR. La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial
y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). En tejidos normales habría poca expresión de VEGF, pero una significativa
regulación positiva en la vasculatura de algunos tumores, la neutralización de VEGF se piensa que inhibe el crecimiento tumoral e impide
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, in-
hibiendo la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGR-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.

##### FARMACOCINETICA:

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 10 mg/kg.

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

**Distribución:** el valor medio de volumen central es de 2,73 litros para mujeres y 3,28 litros para hombres, valores en rango para otros
IgG y anticuerpos monoclonales. Cuando se administró Bevacizumab con otros antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico
(Vp) fue de 1,69 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 terminal.

**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/da para pacientes fe-
mininos y masculinos respectivamente. Luego de corregir en función al peso corporal los hombres tienen el clearance más alto que
las mujeres. Según el modelo bicompartimental la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días
para hombre medio.

La albúmina bajo 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.

#### POSOLÓGIA/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 indica-
ción 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 este respondiendo el paciente al tratamiento (ver Posología). **Bevax®**
es una solución que debe preparase 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).

#### POSOLÓGIA

##### Carcinoma de colon o recto metastásico

Dosis sugerida de **Bevax®** en pacientes adultos con cáncer colo-rectal: 5 o 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 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 (CPNP)

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 cidos, 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 toxicidad inaceptable.

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

**Tratamiento de 1ª 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 paditaxel, 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, adminis-
trado 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, ad-
ministrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paditaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina
liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Beva-
cizumab 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 paditaxel y cisplatino o carboplatino, o con paditaxel y topotecan.

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 inspecio-
narse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, situaciones en las que
deberá descartarse.

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

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

Este medicamento no contiene conservantes, por lo tanto una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. Desde el punto de vista
microbiológico, independiente de la estabilidad físico química de la dilución conservada refrigerada (2°C a 8°C), 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, adminis-
trar 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

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

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

Se debe evitar el uso de Bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen
con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

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

##### Fístulas GI-vaginales

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

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

##### Fístulas no-GI

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

##### Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones
anatómicas 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 suspen-
derse 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 intracranal.

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

##### Hemorragia pulmonar/hemoptisis

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

##### Aneurisma y disecciones arterial

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones
arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con **Bevax®** deberá evaluarse este riesgo de forma cuidadosa especialmente en pacientes con
factores de riesgo como hipertensión o antecedente de aneurisma.

##### Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP)

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

En estos pacientes se recomienda realzar 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 tra-
tamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede control
adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

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

##### Proteinuria

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab.

Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el
empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. nefrótico), interrumpir de
forma permanente el Bevacizumab.

##### Tromboembolismo arterial

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

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

##### Tromboembolismo venoso

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

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Be-
vacizumab en combinación con paditaxel 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 cardíaca congestiva (ICC)

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

La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenía cáncer de mama metastásico y había recibido previamente tratamiento con
antraciclidas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenía otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC. En los pacientes
del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclidas y que no habían recibido antraciclidas an-
teriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclidas más Bevacizumab
en comparación con el grupo tratado sólo con antraciclidas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes
entre los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia.
Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento
concomitante con antraciclidas.

##### 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 com-
binación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNP, Cmm, y en combinación con paditaxel 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 tratamien-
to 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 Bevacizu-
mab 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 intravitreo:** alteraciones oculares. Se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítreas de Bevacizumab fraccionado.
Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infección y esteril), inflamación intraocular (uveitis, vitritis), desprendi-
miento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia
vítreo a hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

##### Efectos sistémicos tras uso intravitreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravitreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado re-
acciones 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 prever estrategias para mantener la
fertilidad.

##### Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado
deben estar daramente registrados.

##### 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 adminis-
tración 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/paditaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

##### Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la far-
macocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.
Tampoco Bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

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

##### Combinación de Bevacizumab y



**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 anti-tumores/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de ateroesclerosis, 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 PCPN 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 desquímica. 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 melenas, 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 en todas las 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 dentro 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 cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

**Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):**

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque two 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 mejora 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 antraciclínas 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 doxo-rubicina superior a 300 mg/m<sup>2</sup>. 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/ m<sup>2</sup> cuando se combine con Bevacizumab.

**Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión:**

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilatoxico 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 al cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan.

**Insuficiencia ovárica/fertilidad:**

En un ensayo clínico de Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/mL y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes con 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.

**Antidolmas 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 internación 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 eritrodiesestasia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxaliplatino 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* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 y <1/10), *poca 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 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:** sepsis, celulitis, absceso<sup>1-4</sup>, infección, infección en el tracto urinario. *Rara:* fascitis necrosantea.

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

**Trastornos del sistema inmunológico:** *frecuentes:* hipersensibilidad, reacciones a la perfusión<sup>1-4</sup>.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *muy frecuentes:* anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia. *Frecuentes:* deshidratación.

**Trastornos del sistema nervioso:** *muy frecuentes:* neuropatía sensorial periférica<sup>1</sup>, disartria, cefalea, disgeusia. *Frecuentes:* accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia. *Rara:* síndrome de encefalopatía posterior reversible<sup>1-4</sup>. *Muy raras:* encefalopatía hipertensiva.

**Trastornos cardiacos:** *frecuentes:* insuficiencia cardíaca congestiva<sup>1-4</sup>, taquicardia supraventricular.

**Trastornos vasculares:** *muy frecuentes:* hipertensión<sup>1-4</sup>, tromboembolismo venoso<sup>1-4</sup>. *Frecuentes:* tromboembolismo (arterial)<sup>1-4</sup>, hemorragia<sup>1-4</sup>, trombosis venosa profunda. *Frecuencia no conocida:* microangiopatía trombótica renal<sup>1-4</sup>, aneurismas y disecciones arteriales. **Trastornos respiratorios, tórdicos y mediastínicos:** *muy frecuentes:* disnea, nitaxis, epistaxis, tos. *Frecuentes:* hemorragia pulmonar/ Hemoptisis<sup>1-4</sup>, embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia, disfonía<sup>1</sup>. *Frecuencia no conocida:* hipertensión pulmonara, perforación del tabique nasal<sup>1</sup>.

**Trastornos gastrointestinales:** *muy frecuentes:* hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. *Frecuentes:* perforación gastrointestinal<sup>1-4</sup> perforación ileo intestinal, obstrucción intestinal, fistulas rectovaginales<sup>1-4</sup>, trastorno gastrointestinal, proctalgia. *Frecuencia no conocida:* úlcera gastrointestinal<sup>1-4</sup>.

**Trastornos hepatobiliares:** *frecuencia no conocida:* perforación de la vesícula biliar<sup>1-4</sup>.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *muy frecuentes:* complicaciones en la cicatrización de heridas<sup>1-4</sup>, dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. *Frecuentes:* dñme. de eritrodiesestsia palmoplantar.

**Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo:** *muy frecuentes:* artralgia. *Frecuentes:* fistula<sup>1-4</sup>, mialgia, debilidad muscular, dolor de espalda. *Frecuencia no conocida:* osteonecrosis mandibular<sup>1-4</sup>, osteonecrosis no mandibular<sup>1</sup>.

**Trastornos renales y urinarios:** *muy frecuentes:* proteinuria<sup>1-4</sup>.

**Trastornos del aparato reproductor:** *muy frecuentes:* insuficiencia ovárica, *Frecuente:* dolor pélvico.

**Trastornos congénitos, familiares y genéticos:** *frecuencia desconocida:* anomalías fetales<sup>1-4</sup>.

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

*Investigaciones:* *muy frecuente:* pérdida de peso.

<sup>1</sup> Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización.

<sup>4</sup> Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede incluir la misma fisiopatología subyacente (e.g. Reacciones tromboembólicas arteriales: puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras).

<sup>6</sup> Basado en subestudio.

<sup>8</sup> Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.

<sup>9</sup> En la descripción de fistula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente.

<sup>10</sup> Observado sólo en población pediátrica.

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<sup>1-4</sup>, infección, infección en el tracto urinario. *Frecuencia no conocida:* fascitis necrosante.

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

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

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** *frecuentes:* deshidratación, hiponatremia.

**Trastornos del sistema nervioso:** *muy frecuentes:* neuropatía sensorial periférica. *Frecuentes:* accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. *Frecuencia no conocida:* síndrome de encefalopatía posterior reversible<sup>1-4</sup>, encefalopatía hipertensiva.

**Trastornos cardiacos:** *frecuentes:* insuficiencia cardíaca congestiva<sup>1-4</sup>, taquicardia supraventricular.

**Trastornos vasculares:** *muy frecuentes:* hipertensión<sup>1-4</sup>. *Frecuentes:* tromboembolismo (arterial)<sup>1-4</sup>, hemorragia<sup>1-4</sup>, tromboembolismo (venoso)<sup>1-4</sup>, trombosis venosa profunda. *Frecuencia no conocida:* microangiopatía trombótica renal<sup>1-4</sup>, aneurismas y disecciones arteriales.

**Trastornos respiratorios, tórdicos y mediastínicos:** *frecuentes:* hemorragia pulmonar/hemoptisis<sup>1-4</sup>, 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 rectovaginal<sup>1-4</sup>, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. *Frecuencia no conocida:* perforación gastrointestinal<sup>1-4</sup>, úlcera gastrointestinal<sup>1</sup>, hemorragia rectal.

**Trastornos hepatobiliares:** *frecuencia no conocida:* perforación de la vesícula biliar<sup>1-4</sup>.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *frecuentes:* complicaciones en la cicatrización de heridas<sup>1-4</sup>, síndrome de eritrodiesestsia palmoplantar.

**Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo:** *frecuentes:* fistula<sup>1-4</sup>, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. *Frecuencia no conocida:* osteonecrosis mandibular<sup>1-4</sup>.

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

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

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

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

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

**Infecciones e Infestaciones:** fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de laciatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula (raro).

**Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos.

**Trastornos del sistema nervioso:** encefalopatía hipertensiva (muy rara). Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara).

**Trastornos vasculares:** microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de suntímb.

**Trastornos respiratorios, tórdicos y mediastínicos:** perforación del septum nasal (no conocida), hipertensión pulmonar (no conocida), disfonía (frecuente).

**Trastornos gastrointestinales:** úlcera gastrointestinal (no conocida).

**Trastornos hepatobiliares:** perforación de la vesicular biliar (no conocida).

**Trastornos musculosqueléticos y de tejido conectivo:** se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (OMM) 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 bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos. Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con Bevacizumab.

**Trastornos congénitos, familiares y genéticos:** se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

#### CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Bevac<sup>®</sup> y para qué se utiliza?

2. Antes de usar Bevac<sup>®</sup>? ¿información debe conocer?

3. ¿Cómo utilizar Bevac<sup>®</sup>?

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Bevac<sup>®</sup>?

5. Conservación de Bevac<sup>®</sup>.

6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es Bevac<sup>®</sup> y para qué su utiliza?

El principio activo de Bevac<sup>®</sup> es Bevacizumab, un medicamento contra el cáncer.

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

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

- cáncer de colon o recto avanzado en combinación con un tratamiento de quimioterapia,
- cáncer de mama metastásico junto a quimioterapia,
- cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas CPNPC, de histología no escamoso, junto a quimioterapia,
- cáncer de pulmón no microcítico o de células no pequeñas CPNPC en estadio avanzado, cuando las células cancerígenas tengan mutaciones específicas de proteína llamada recptor de crecimiento epidérmico (EGFR) se administra en combinación con erlotinib,
- cáncer de riñón avanzado, junto a un inmunomodulador,
- cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, como 1º línea de tratamiento, tratamiento de la recaída o en pacientes recurrentes, en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia,
- cáncer de cuello uterino (cérvix) persistente, recurrente o metastásico,
- glioblastoma (grado IV OMS) recidivante luego de tratamiento previo con temozolamida. Se trata de un tipo de tumor cerebral muy agresivo.

2. Antes de usar este medicamento lea la siguiente información:

¿Qué personas no deberían utilizar Bevac<sup>®</sup>?

No debe utilizar este medicamento si ud. es

-alérgico (hipersensible) a Bevacizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,

-alérgico (hipersensible) a medicamentos derivados de Células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados,

-mujer y está embarazada.

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

**¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Bevac<sup>®</sup>?**

Antes de iniciar el tratamiento con Bevac<sup>®</sup> Ud. debe conocer lo siguiente:

- este medicamento puede aumentar el riesgo de producir perforaciones en la pared del intestino. Consulte con su médico si padece alguna enfermedad que cause inflamación en el abdomen (por ej. diverticulitis, úlcera de estómago, colitis producida por la quimioterapia). consulte con su médico si durante el tratamiento siente dolor de estómago, estreñimiento, náuseas o vómitos,
- Bevacizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar un conducto anormal entre dos órganos o vesículas. El riesgo de desarrollar comunicaciones entre la vagina y cualquier parte del intestino puede aumentar si tiene cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico,

- este medicamento puede aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas. Si va a ser operado, ha sido intervenido con cirugía mayor en los últimos 28 días o tiene una herida operatoria sin cicatrizar, no debe recibir este medicamento,
- Bevacizumab puede causar hemorragias graves. Si durante el tratamiento experimenta hemorragia nasal o por sus encías, tos o vómitos con sangre, materia fecal oscura, orina oscura, sangrado vaginal, consulte a su médico,
- Bevacizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones graves de piel o de sus capas profundas, especialmente si tuvo perforaciones en la pared del intestino o problemas de cicatrización,
- este medicamento puede aumentar el riesgo de hipertensión (presión arterial elevada). Si está tomando medicamentos para la presión arterial y no logra controlar adecuadamente su presión, consulte a su médico, es importante asegurarse de que su tensión esté bien controlada antes de comenzar el tratamiento con Bevac<sup>®</sup>,
- consulte con su médico si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarró en la pared de un vaso sanguíneo,

- este medicamento aumenta el riesgo de tener proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la tensión alta,
- el tratamiento con Bevacizumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en sus arterias (un tipo de vaso sanguíneo), que podrían causar un ataque al corazón o a su cerebro. Este riesgo se ve incrementado en personas con más de 65 años, diabéticas o en quienes han tenido en el pasado trombos o coágulos en sus arterias,
- este medicamento también puede incrementar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en las venas (otro tipo de vaso sanguíneo).
- este medicamento puede provocar hemorragias, especialmente relacionadas con el tumor. Consulte con su médico si tiene tendencia a antecedentes familiares de trastornos de la coagulación (hemorragias) o está tomando medicamentos que diluyen la sangre por cualquier razón,
- es posible que Bevacizumab provoque hemorragias en, o alrededor de su cerebro. Consulte con su médico si tiene cáncer metastásico que afecte su cerebro,
- es posible que Bevacizumab aumente el riesgo de hemorragia en sus pulmones, incluyendo tos o expectoración con sangre. Consulte con su médico si ha notado estos síntomas previamente,
- Bevacizumab puede incrementar el riesgo de que el corazón se debilite. Es importante que informe a su médico si ha sido tratado con antraciclínas (un tipo de quimioterapia) o ha recibido radioterapia en el tórax o si tiene enfermedad cardíaca.
- este medicamento podría provocar infecciones y disminuir el número de glóbulos blancos denominados neutrófilos,
- es posible que Bevacizumab pueda causar hipersensibilidad y/o reacciones después de la infusión (relacionadas con la administración del medicamento). Consulte con su médico si ha experimentado previamente problemas luego de las inyecciones como mareo, sensación de desvanecimiento, dificultad para respirar, hinchazón o erupción cutánea,
- una reacción adversa neurológica rara llamada síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) ha sido asociada con el tratamiento con Bevacizumab. Consulte con su médico si tiene dolor de cabeza, alteraciones de la visión, estado de confusión o crisis de movimientos involuntarios (convulsiones) con o sin tensión arterial alta.

Por favor, consulte con su médico, incluso si cualquiera de las situaciones anteriormente mencionadas le afectan o le han ocurrido en el pasado.

-Antes de comenzar o durante el tratamiento con Bevac<sup>®</sup> es aconsejable realizarse examen dental.

-Avise a su médico si tiene o ha tenido dolor en la boca, dientes, mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula o pérdida de un diente. También informe si debe someterse a un tratamiento dental invasivo o cirugía dental.

-Niños y adolescentes: no se recomienda el uso de Bevacizumab en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que no se ha establecido la seguridad y el beneficio en estos pacientes.

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