

Lumiere® Bevacizumab

Solución inyectable Intravítrea (IVI)

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

FÓRMULA
Cada vial de 0,2 ml de Lumiere® contiene: 5 mg de Bevacizumab. Excipientes: α,α-trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidrato, fosfato sódico dibásico anhidro, polisorbato 20, agua para inyección c.s.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anticuerpo monoclonal, antiangiogénico. Código ATC: S01LA

INDICACIONES
Lumiere® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neo-vascular (exudativa).

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) situados en la superficie de las células endoteliales.
Farmacocinética
la farmacocinética de la administración intravítrea de Bevacizumab oftálmico evaluada en conejos demostró una vida media de 4,32 días en el ojo del animal, detectándose muy pequeñas cantidades de droga en suero. En macacos las concentraciones intravítreas de VEGF disminuyen en el ojo tratado por al menos 4 semanas, con mínimo efecto sobre el ojo contralateral no tratado. Las concentraciones medias máximas de Bevacizumab en suero se observaron a la semana de administración intravítrea: 1430 ng/ml. La farmacocinética sistémica de Bevacizumab oftálmico se evaluó en un estudio prospectivo en el que se incluyeron 15 pacientes con degeneración macular relacionada con la edad a los que se les administró 1,25 mg de Bevacizumab intravítreo en tres dosis (1 dosis mensual, durante 3 meses) y se les realizaron mediciones sanguíneas luego de la 1ª y 3ª dosis en momento basal, a las 3 horas post inyección y en los días 1, 3, 7 y 28 post administración. En este ensayo se obtuvieron los siguientes datos de exposición sistémica de la droga tras la primer dosis (valores medios): C max: 0,76 nM (DS 0,31), C min 0,44 nM (DS 0,14), área bajo la curva: 15,73 (DS 5,76). Luego de la tercer dosis se observaron las siguientes concentraciones medias: C max:1,47 nM (DS 0,55), C min 0,70 nM (DS 0,29), área bajo la curva: 29,12 (DS 10,35).

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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

Forma de administración

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

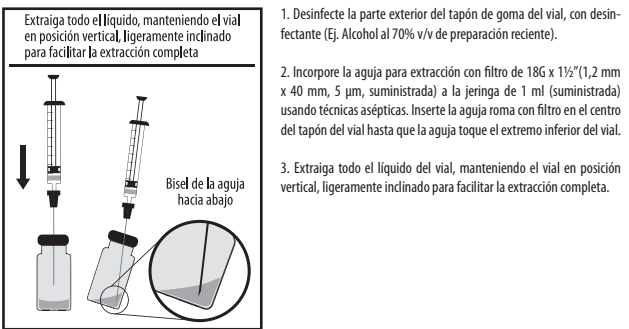
Modo de preparación

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

Modo de administración

Todos los componentes son estériles y para un solo uso. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad/lesión. Recuerde que el procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asepticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, uso de barbijos en personal médico y paciente, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de la inyección se debe preparar la limpieza y antisepsia de piel y párpados y zona periocular, la administración de una anestesia adecuada (por ej. Propacaina) y de un antibiótico de amplio espectro tópico (por ej. Gatifloxacina), que posteriormente el paciente continuará ambulatoriamente a modo de profilaxis de infecciones por proximidad.

Para la preparación de **Lumiere®** oftálmico en administración intravítrea siga las siguientes instrucciones:



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

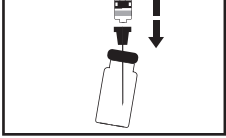
2. Incorpore la aguja para extracción con filtro de 18x x 1½”(1,2 mm x 40 mm, 5 µm, suministrada) a la jeringa de 1 ml (suministrada) usando técnicas asepticas. Inserte la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.

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

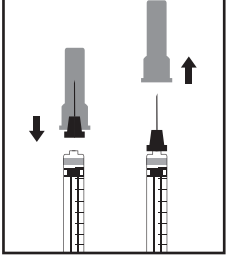


4. Al vaciar el vial, asegúrese que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacie por completo la aguja.

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



Incorpore aguja de lgada para administración a jeringa y destápela



Expulse el aire y ajuste la dosis



CONTRAINDICACIONES

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

Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas. Pacientes con inflamación intraocular grave.

ADVERTENCIAS

Lumiere® es Bevacizumab solo para inyección intravítrea.

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

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

Aumento de la presión intraocular

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

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

Hemorragias

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

Inmunogenicidad

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

Uso concomitante con otros anti-VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular)

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

Uso simultáneo en ambos ojos

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

Uso en población pediátrica

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

PRECAUCIONES
Lumiere® es Bevacizumab solo para inyección intravítrea.
Hipertensión

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

Tromboembolismo arterial

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

Trombosis venosa profunda

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

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab en uso endovenoso, como tratamiento oncológico, y a dosis muy superiores a las utilizadas por vía intravítrea, 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

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

Carcinogénesis-mutagénesis-trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis o mutagenicidad con Bevacizumab. Bevacizumab podría alterar la fertilidad. Monas cynomolgus tratadas con 0,4 a 20 veces la dosis de Bevacizumab sugerida en humanos para cáncer mostraron detención en el desarrollo folicular o ausencia de cuerpo lúteo, así como disminuciones relacionadas con la dosis de peso ovárico y uterino, proliferación endometrial y en el número de ciclos menstruales. Luego de un 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

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

Anomalías de laboratorio

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Uso en pediatría

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

REACCIONES ADVERSAS
Se describe a continuación el perfil de seguridad de Bevacizumab oftálmico descripta por una revisión sistemática que reúne 11.018 administraciones intravítreas de Bevacizumab en 4.882 pacientes y un seguimiento medio de 5 meses (rango 3-24meses) (Retina 2011; 31: 1449-69). Se expresan la frecuencia de cada manifestación cada 100 inyecciones y su respectivo intervalo de confianza del 95%: Endoftalmitis: 0.05 (95% IC: 0.03–0.10) , con una tasa acumulativa de 0.04 (95% IC: 0.02–0.14). Desprendimiento de retina 0.07 (95% IC: 0.04–0.12); desprendimiento sobre el epitelio pigmentario retineano (EPR) 0.07 (95% IC: 0.08–0.28) y desgarros sobre EPR 0.27 (95% IC: 0.18–0.38). Las reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto tales como iritis, iridociditis, uveítis y/o vitreítis llegan a 0.25 (95% IC: 0.16–0.35) cada 100 inyecciones. Incremento en la presión intraocular (PIO) es del 0.15 (95% IC: 0.06–0.20) este incremento se observó durante los primeros 2 ó 3 minutos luego de la aplicación de Bevacizumab; con tendencia a la normalización en los minutos siguientes excepto en un paciente registrado donde el descenso inferior a 30 mmHg no sucedió hasta pasados los 30 minutos. Además del efecto a corto plazo del Bevacizumab sobre la PIO, se han evaluado los cambios a largo plazo sin encontrar cambios significativos entre la PIO basal y la medida en 29 ojos tras múltiples aplicaciones de Bevacizumab (entre 2 y 4) durante 6 meses de seguimiento. La tasa de hemorragias intraoculares (subretinales o vítreas) es del 0.10 (95% IC: 0.05–0.18) cada 100 inyecciones, esta podría ser una complicación asociada al curso natural de la patología retinal con neovasos. La tasa de incidencia de progresión a cataratas al 0.05 (95% IC: 0.01–0.10). Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son, el disconfort ocular y alteraciones conjuntivales, casi todos ocurridos con una tasa acumulativa menor al 5%. A nivel sistémico la tasa de eventos efectos adversos acumulada cada 100 aplicaciones intravítreas de Bevacizumab es para eventos cardiovasculares

de 0.05 (95% IC: 0.01–0.10), 6 de los pacientes tratados murieron por infarto de miocardio y 4 por historia de hipertensión, enfisema pulmonar, ACV y cardiomiopatía luego de enfermedad prolongada. La tasa de enfermedades vasculares como trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria ilíaca y trombosis de la arteria femoral fue de 0.03 (95% IC: 0.01–0.08), uno de los pacientes tratados tenía historia de trombosis venosa profunda. La tasa de eventos hipertensivos corresponde a 0.15 (95% IC: 0.10–0.21), observándose que en tres de los casos la presión sistólica superaba los 200 mmHg. En un estudio que incluyó a los pacientes con monitoreo ambulatorio de la TA se detectó un incremento significativo en la tensión arterial tras la 1ª, 3ª y 6ª semanas en un estudio, no observándose esta significación en otros dos estudios. A nivel del sistema nervioso central la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT) cada 100 inyecciones de Bevacizumab fue de 0.07 (95% IC: 0.03–0.11). Uno de los pacientes que presentó ACV tenía historia de este evento previo y se le presentó en luego de la 6ª dosis de tratamiento. Otro paciente con hiperlipemia previo desarrolló un TIA al primer día de tratamiento. Se reportaron 4 muertes por ACV 2 de los cuales tenían otras comorbilidades: un paciente presentaba infarto de miocardio previo, y el segundo se había negado a recibir warfarina por fibrilación auricular preexistente con trombo mural. El riesgo de eventos tromboembólicos (incluidos infarto agudo de miocardio no fatal, y ACV no fatal así como muerte por causa desconocida) fue de 0.07 (95% IC: 0.03–0.14). Eventos hemorrágicos serios y no serios sucedieron tras el uso endovenoso de Bevacizumab. En el análisis mencionado no se reportaron hemorragias sistémicas tras el uso intravítreo de Bevacizumab. En un análisis retrospectivo llevado a cabo en Argentina en 6400 casos de inyecciones intravítreas de Bevacizumab encontró que la frecuencia de endoftalmitis fue de 0,03%. Los pacientes tuvieron signos y síntomas de ésta en un caso a los 5 días de la aplicación y el segundo caso a los 10 días. Los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa*-negativo respectivamente. *Arch oftalm B. Aires* 2010; 81:01-3. A continuación se describen los eventos adversos reportados en un estudio clínico de no inferioridad de Bevacizumab vs ranibizumab sobre 1208 pacientes con degeneración macular neovascular (N Eng J Med 2011; 364: 1897-908)

Evento adverso	Bevacizumab mensual (n=286)	Bevacizumab a demanda (n=300)
Muerte de cualquier causa	4 (1.4%)	11 (3.7%)
Eventos aterotrombóticos	6 (2.1%)	8 (2.7%)
IAM no fatal	2 (0.7%)	1 (0.3%)
ACV no fatal	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Muerte cardiovascular	2 (0.7%)	5 (1.7%)
Eventos trombóticos venosos	4 (1.4%)	1 (0.3%)
Evento isquémico transitorio	0	3 (1%)
Hipertensión	2 (0.7%)	0
Más de un evento sistémico serio	64 (22%)	77 (25.7%)

Evento adverso (MedDRA)	Bevacizumab mensual (n=286)	Bevacizumab a demanda (n=300)
Desórdenes cardíacos	16 (5.6%)	13 (4.3%)
Infección	11 (3.8%)	18 (6%)
Desórdenes del sistema nervioso	9 (3.1%)	9 (3%)
Complicaciones por el procedimiento	11 (3.8%)	9 (3%)
Neoplasias (benignas / malignas)	5 (1.7%)	9 (3%)
Procedimientos médicos o quirúrgicos	6 (2.1%)	8 (2.7%)
Desórdenes gastrointestinales	6 (2.1%)	9 (3%)
Otra dase de órganos o sistemas	26 (9.1%)	28 (9.3%)
Eventos oculares		
Endoftalmitis	4 (1.4%)	0
Pseudoendoftalmitis	0	0

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido, tratados con dosis muy superiores a las administradas por vía intravítrea se ha observado el perfil de seguridad que se describe a continuación. Tener en cuenta que la vía de administración intravítrea supone mínimo pasaje del fármaco a nivel sistémico, dada la existencia de la barrera hemato ocular, el tamaño de la molécula y la baja dosis de Bevacizumab administrado, motivo por el cual el riesgo de estos eventos podría ser muy inferior a la observada tras la administración sistémica: 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 radiado (16,7% vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los paciente 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 CPNP 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 las 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, ataque isquémico transitorio 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 globalmente 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 tratadosas con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia 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 broncopleurales 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 anasto-

mosis, 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 ovario, comparado 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 antihipertensivo 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): trastomo neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de 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, amenazados para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendía 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 ó 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 antitumores/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitalpación 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 CPNP 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 sí 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 colorrectal 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 incluyen 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 sola.ment.

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 II comparó rituximab /cidofosfamida/ 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 ovdrica / 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 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 eritrodiesítesis con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, ó el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino ó desórdenes ungueales ó 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 describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

• en reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE).

• estudios de seguridad a partir de la comercialización,
• la notificación espontánea,
• los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
• o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

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

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

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

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

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

Trastornos cardíacos: *frecuentes*: insuficiencia cardíaca congestiva; taquicardia supraventricular.

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

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

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

Trastornos hepatobiliares: *frecuencia no conocida*: perforación de la vesícula biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *muy frecuentes*: complicaciones en la cicatrización de heridas; dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. *Frecuentes*: síndrome de eritrodiesítesis palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *muy frecuente*: artralgia. *Frecuentes*: fistula; mialgia, debilidad muscular, dolor de espalda. *Frecuencia no conocida*: osteonecosis mandibular.

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

Trastornos del aparato reproductor: *muy frecuentes*: insuficiencia ovárica, *Frecuente*: dolor pélvico. *Trastonos congénitos, familiares y genéticos*: *frecuencia desconocida*: anomalías fetales.

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

Investigaciones: *muy frecuente*: pérdida de peso.

Se describen a continuación las **reacciones adversas graves** presentadas tras el uso de Bevacizumab en diferentes indicaciones por vía sistémica y en tratamientos oncológicos y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 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; 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.

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

Trastornos cardíacos: *frecuentes*: insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia supraventricular.

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

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

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

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

Trastornos hepatobiliares: *frecuencia no conocida*: perforación de la vesícula biliar.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *frecuentes*: fistula, mialgia, atrralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. *Frecuencia no conocida*: osteonecosis mandibular.

Trastornos renales y urinarios: *frecuentes*: proteinuria.

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

Trastonos 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.

Se describen a continuación reacciones adversas identificadas en la etapa comercial de Bevacizumab en el mundo. Dado que estas reacciones se reportan de modo voluntario, en una población de un tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o realizar una relación causal. (si se conoce se indica entre paréntesis la frecuencia en que el mismo evento se manifestó en ensayos clínicos).

Infecciones e Infestaciones: fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, 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/enupción, hipertensión 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 sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: perforación del septum nasal (no conocida),

hipertensión pulmonar (no conocida), disfonía (frecuente), oclusión de la vena mesentérica.

Trastornos gastrointestinales: úlcera gastrointestinal (no conocida), necrosis intestinal, ulceración de anastomosis.

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

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: se han notificado casos de osteonecosis 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.

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.

Hematológicas: pantoopenia.

Sistemicas: poliserositis.

Oculares (de información disponible de uso de Bevacizumab oncológico fraccionado para uso en patologías oculares): pérdida permanente de la visión, endoftalmítis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina, incremento de presión intraocular, hemorragias incluso conjuntivales, hemorragias vítras o retinales, cuerpos flotantes vítreos, hiperemia ocular, dolor ocular o disconfort.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se desconocen los efectos de la sobredosificación por vía intravítrea. Por reportes de otros fármacos de su clase podría esperarse incremento de la PIO, dolor ocular. En caso de sobredosis vigilar la presión intraocular y tratarla si se cree conveniente. Pacientes tratados vía sistémica con altas dosis intravenosas (20 mg/kg) cada 2 semanas (la más alta evaluada en humanos) presentaron cefalea 9 de 16 pacientes, siendo dos intensidad severa en 3 de ellos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología: - HOSP. DE PEDIATRÍA R. GUTIERREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247.

- HOSP. A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777 - CENTRO NAC. DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160.

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

<p> INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE </p>

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1- ¿Qué es Lumiere® y para qué se utiliza?

2- Antes de que le administren Lumiere®

3- ¿Cómo se administra Lumiere®?

4- Cuáles son los posibles efectos adversos de Lumiere®

5- Conservación de Lumiere®

6- Contenido del envase e información adicional

1- ¿Qué es Lumiere® y para qué se utiliza?

El principio activo de **Lumiere®** es Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, es decir un tipo de proteína diseñado para reconocer y adherirse a una estructura específica del cuerpo. **Lumiere®** se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (sus siglas en inglés son VEGF). El VEGF induce el crecimiento de los vasos sanguíneos en la mácula o parte central de la retina, y como esos vasos son muy pequeños y tienen paredes frágiles, se filtra líquido, es decir aumenta la permeabilidad de esos vasos, lo que contribuye al desarrollo de degeneración macular exudativa.

El médico oftalmólogo indica este medicamento a pacientes adultos que padezcan Degeneración Macular Relacionada con la Edad Neovascular (DMRE). Es una enfermedad crónica de la retina, en la que se forman y desarrollan vasos sanguíneos anormales, luego se hace una cicatriz fibrosa y se pierde la capacidad de lectura con una zona ciega en la parte central del campo visual.

2- Antes de que le administren Lumiere®

¿Qué personas no deberían recibir Lumiere®?

Ud. no debe recibir este medicamento si es

- alérgico (hipersensible) a Bevacizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- alérgico (hipersensible) a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- si padece o sospecha que padece una infección en el ojo o alrededor de su ojo.
- si presenta inflamación grave dentro de su ojo.
- mujer y está embarazada
- Comuníquele a su médico si cree que padece alguna de estas circunstancias.

TENGA ESPECIAL CUIDADO CON LUMIERE®

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

Antes de iniciar el tratamiento con **Lumiere®** Ud. debe conocer lo siguiente:

• la administración de medicamentos intravítreos puede aumentar el riesgo de desarrollar una infección ocular o un trastorno ocular grave. Comuníquese a su médico si tiene dolor, disminución de la visión, enrojecimiento (ojo rojo), sensibilidad a la luz, párpados inflamados, o algún otro síntoma que considere extraño.

- las inyecciones en el ojo pueden aumentar la presión ocular. Posiblemente ud. no se dé cuenta de ello; sin embargo luego del tratamiento, su médico puede requerir algunas pruebas adicionales para asegurarse que no padece estas complicaciones.
- Bevacizumab oftálmico podría aumentar el riesgo de hemorragias intraoculares. Su médico controlará de cerca esta eventualidad, que generalmente resuelve espontáneamente, pero en ciertos casos puede indicarle una cirugía ocular llamada vitrectomía. Algunos casos graves pueden llevar a desprendimiento de retina con posibilidad de pérdida de la visión.
- la DMRE es una enfermedad crónica, no existe un tratamiento que la cure definitivamente. **Lumiere®** puede colaborar a detener ó enlentecer el progreso de la enfermedad.
- Antes de utilizar **Lumiere®** su médico debe conocer:
 - sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad.
 - si está tomando medicamentos ó ha estado tomando otros medicamentos, inclusive los de venta libre (sin receta).
 - si presenta inflamación ocular.
 - si padece infección ocular.
 - si tiene antecedentes de glaucoma o presión ocular alta y con qué se trata.
 - si tiene antecedentes de hemorragias.
 - si es hipertenso (tiene presión alta) y qué medicación toma.
 - si tuvo previamente trombos o coágulos sanguíneos, trastornos en la coagulación (hemorragias) o toma medicamentos que diluyen la sangre (por cualquier razón).
 - si ud. está embarazada, ó tiene deseos ó posibilidades de embarazo (no debiera recibir este medicamento estando embarazada).
 - si está amamantando. (no debe dar el pecho a su bebé durante este tratamiento). Este medicamento debe ser administrado por un médico y requiere supervisión profesional. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

3- ¿Cómo se administra Lumiere®?

El tratamiento **Lumiere®** debe ser administrado por el oftalmólogo. Se administra mediante una inyección en el interior del ojo con una aguja fina. El sitio de inoculación es en la parte posterior del ojo, por delante de la retina, en una porción llamada cámara vítrea (ocupada por una sustancia gelatinosa llamada humor o cuerpo vítreo). A este tipo de inyecciones se las conoce como intravítreas. La administración se efectúa bajo estrictas condiciones de asepsia, equivalentes a las de una cirugía ocular instilando en el ojo gotas de un poderoso bactericida (iodopovidona), además de un anestésico adecuado y un antibiótico de amplio espectro previo. Para prevenir posibles infecciones, probablemente su médico le aplique un colirio antimicrobiano un momento antes a la inyección y posteriormente a la misma y le indique continuar con el tratamiento antibiótico en su domicilio. Recuerde utilizar la medicación del modo prescripto, en caso de inquietudes, u omisiones, comuníquese con su médico.

¿Cuánto se administra?

La dosis de **Lumiere®** usualmente sugeirida es de 0,05 mililitros, es decir 1,25 mg de Bevacizumab. Su médico le indicará el esquema y duración de tratamiento. El intervalo entre 2 dosis no debe ser menor a un mes. Los viales son para uso único. Cualquier resto de producto no utilizado debe eliminarse. Si olvidó asistir a una cita de administración del producto, comuníquese con su médico para que éste le indique cuándo debe administrarse nuevamente el medicamento. Si tiene pensado suspender el tratamiento con **Lumiere®**, pida consejo a su médico.

4- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos Lumiere®?

Al igual que todos los medicamentos **Lumiere®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan. No se alarme al leer el listado, quizá ud. no experimente ninguno de estos.

En caso de presentar los siguientes efectos, avise a su oftalmólogo:
- Enrojecimiento, dolor ocular, sensibilidad a la luz o alteraciones visuales, ya que podrían estar relacionados con infección ocular o inflamación del ojo.
- Destellos de luz con cuerpos flotantes (en forma de telarañas) en el campo visual, que progresan a visión borrosa o pérdida de la visión.
- Debilidad o parálisis de la cara, o de miembros, dificultad para hablar o entender, podrían ser signos de accidente cerebrovascular y requerir atención médica inmediata, por lo que debe dirigirse a la guardia. Durante el tratamiento con Bevacizumab oftálmico, por vía intravítrea, se reportaron los siguientes eventos adversos oculares:
• Endoftalmítis
• Desprendimiento de retina, desgarros sobre el epitelio pigmentario retineano
• Reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto tales como iritis, iridociditis, uveítis y/o vitreítis
• Incremento en la presión intraocular (PIO) generalmente en los primeros minutos luego de la aplicación de Bevacizumab; con tendencia a la normalización en los minutos
• Hemorragias intraoculares (subretinales u vitreales)
• Progresión a cataratas
• Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son, el disconfort ocular y alteraciones conjuntivales. A nivel sistémico se han presentado con el uso de Bevacizumab intravítreo hipertensión, eventos cardiovasculares, incluso mortales en pacientes con antecedentes, trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria ilíaca y trombosis de la arteria femoral. Si alguno de los anteriores es grave o no desaparece consulte a su médico. Otros efectos observados son: reacciones alérgicas que pueden incluir dificultad para respirar o dolor en el pecho, enrojecimiento o rubor en la piel, erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareo o malestar (náuseas) ó vómitos. En casos raros puede presentarse (como manifestaciones clínicas de un síndrome llamado encefalopatía reversible posterior) convulsiones, dolor de cabeza, confusión, alteraciones en la visión. Si ud. tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Si **considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no**