

Bevax®

Bevacizumab

Concentrado para solución para perfusión

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

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

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal
Código ATC: L01XC07

INDICACIONES

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

Cáncer de mama metastásico (CM)

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

BEVAX® está indicado, en combinación con capcitabina, para el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se considera 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 capcitabina.

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.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

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

Glioblastoma:

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

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

BEVAX® está indicado luego de la 1ª recidiva, 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 primario recurrente, platino resistente, que no hayan recibido más de dos regímenes previos de quimioterapia ni tratamiento anterior con Bevacizumab u otros inhibidores de VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF, en este caso BEVAX® está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del tipo IgG1 que se une y 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 (angiogenesis). En tejidos normales habría poca expresión de VEGF pero una significante regulación positiva en vascularización 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 vascularización 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 fisiocoquímicos y biológicos adecuados.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

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

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 10mg/kg.

Como otros anticuerpos demuestra un modelo bicompartimental, con clearance lento, volumen de distribución limitado del compartimento 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 del 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/día para pacientes femeninos y masculinos respectivamente. Luego de corregir en función al peso corporal los hombres tienen el clearance más alto que las mujeres. Según el modelo bicompartimental la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para hombre medio.

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

Farmacocinética en poblaciones especiales:

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

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

POSOLOGÍA:

Cáncer de colon o recto metastásico:

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

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

Cáncer de mama metastásico: Dosis de BEVAX® recomendada: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o 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 ciclos, luego se continúa con BEVAX® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

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

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario: Dosis recomendada de BEVAX® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de BEVAX®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico: BEVAX® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

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

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

Se deberá extraer la cantidad necesaria de BEVAX® (calculada según indicación y peso corporal) y diluir con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml de cloruro sódico) hasta el 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 física 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 descartar todo sobrante del medicamento no utilizado, por los medios adecuados, según la norma local vigente.

Modo de administración: Por infusión intravenosa.

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

CONTRAINDICACIONES:

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

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

-Embarazo.

ADVERTENCIAS

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

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

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.

uterino persistente.

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

Fistulas GI-vaginales

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

Fistulas no-GI

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

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal. En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con Bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de Bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrofilitante, incluso mortales. En pacientes que desarrollan esta patología debe suspenderse el tratamiento con Bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el Bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia (NCI-CTCAE v3).

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

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diálisis 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 tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2,5 ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que desarrollan hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

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

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

PRECAUCIONES

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlada la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo. Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciben 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, ataque isquémico transitorio y infarto de miocardio). Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufren reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

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

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

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo hasta la ICC sint

en este grupo elátero fueron leucopenia y trombocitopenia severa e incluso amenazante para la vida, neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión fue más alta en pacientes de edad avanzada. Fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa de al menos un 5% superior en pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino tratados con quimioterapia + Bevacizumab durante los 65 años, en comparación a los menores de esa edad.

REACCIONES ADVERSAS:

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%, noficiándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab. En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fistulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente irradiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los pacientes que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

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

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

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

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

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

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados 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 pudieron 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-G: 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 ($\geq 0,1\%$ 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 anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control

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

Hipertensión: Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con Bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento 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 cárnicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

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

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

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

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

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

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

pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observaron en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antiinflamatorios/antihistamínicos, tratamiento con anticongüalentes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo a la aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que si se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes tratados con Bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos fases 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 tratados (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

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

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones 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 solo 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 o 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 cardiaca congestiva (ICC):

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

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia ovárica/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 mU/mL y un valor negativo de β-HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes 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, hipofosfatemia, 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 eritrofisiésis con doxorubicina liposomal pegilada o capcitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel o oxaliplato o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

En los ensayos clínicos Bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: **muy frecuentes** ($\geq 1/10$), **frecuentes** ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), **poco frecuentes** ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), **raras** ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$), **infrecuencias 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 b.d., 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 a.b.d.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: **Muy frecuentes:** anorexia, **Frecuentes:** Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: **Muy frecuentes:** Neuropatía sensorial periférica, **Frecuentes:** Disartria, cefalea, disgeusia. **Frecuentes:** accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. **Rara:** Síndrome de encefalopatía posterior reversible (a.b.c.). **Muy raras:** Encefalopatía hipertensa.

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

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: **Muy frecuentes:** disnea, rinitis. **Frecuentes:** Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis b.d., embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Distonía a.b. **Frecuencia no conocida:** Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal a.b.

Trastornos gastrointestinales: **muy frecuentes:** Hemorragia rectal, Estomatitis, Eritematoconjuntivitis, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. **Frecuentes:** Perfuración gastrointestinal b.d., perfusión ileo, Obstrucción intestinal, Fistulas rectovaginales c.d., Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. **Frecuencia no conocida:** Úlcera gastrointestinal a.b.

Trastornos hepátobiliares: **Frecuencia no conocida:** Perfuración de la vesícula biliar b.c.

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

Trastornos musculosqueléticos y del tejido conj