

VENTA BAJO RECETA

ANTICUERPO MONOCLONAL

CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN PARA PERFUSIÓN I.V.

Bevacizumab Bioetics®

COMPOSICIÓN: Cada vial de 16 mL de **Bevacizumab 400 mg Bioetics®** contiene: Bevacizumab 400,0mg; Excipientes c.s.

Cada vial de 4 mL de **Bevacizumab 100 mg Bioetics®** contiene: Bevacizumab 100,0 mg; Excipientes c.s.

MECANISMO DE ACCIÓN: Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, que se une de forma selectiva al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste 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 una regresión de la vascularización tumoral, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento y progresión tumoral.

FARMACOCINÉTICA: Los datos farmacocinéticos de Bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, Bevacizumab se administró en perfusión I.V. El ritmo de perfusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de Bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. Como otros anticuerpos, demuestra un modelo bicompartamental, 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 (Vc) fue de 2,73 litros para mujeres y 3,28 litros para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando Bevacizumab se administró junto con agentes 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 del 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: El valor del aclaramiento es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para mujeres y hombres respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento de bevacizumab más alto (+ 17%) que las mujeres. Según el modelo bicompartamental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media, y 20 días para un paciente masculino 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 y 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.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD: En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (nonos cinomólogos), se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartilagos de crecimiento abiertos, a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles. No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab. No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que, en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y una disminución asociada al peso de ovarios y útero, así como una disminución en el número de ciclos menstruales. Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratógeno en conejos. Entre los efectos observados se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. Se proporciona información sobre malformaciones fetales observadas en la experiencia poscomercialización en las secciones de Fertilidad, embarazo y lactancia y en el apartado de Reacciones adversas.

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

Cáncer de mama metastásico (Cmm): *Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. *Bevacizumab está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere 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 bevacizumab en combinación con capecitabina.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado: Bevacizumab está indicado, para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no reseccable, metastásico o recidivante, de histología no escamoso, en combinación con quimioterapia basada en platino.

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

Glioblastoma: Bevacizumab 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: *Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado como tratamiento de 1º línea en

mujeres adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (Estadios FIGO IIIB, IIIC, y IV). *Bevacizumab está indicado luego de la 1ª recaída, en combinación con carboplatino y gemcitabina, en pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario, siempre que sean pacientes sensibles al platino y no hayan recibido otros inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). *Bevacizumab 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 bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico: Bevacizumab 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.

POSOLOGÍA : La dosis necesaria de bevacizumab 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 kg de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de perfusiones va a depender de cómo está respondiendo el paciente al tratamiento. Este producto es una solución que debe prepararse para su administración, la que debe realizarse por perfusión intravenosa (I.V.) únicamente. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Las dosis recomendadas son:

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm): La dosis recomendada es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión I.V. una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (Cmm): La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas, administrados como perfusión I.V. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

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

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm): La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión I.V. una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como perfusión I.V., una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

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

Tratamiento en primera línea: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión I.V.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: Bevacizumab se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento seguido de un uso continuado de Bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión I.V., una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión I.V. Cuando Bevacizumab se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevacizumab es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión I.V. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico: Bevacizumab se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión I.V. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

MODO DE USO: Bevacizumab debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Modo de Preparación: Se debe utilizar una técnica aséptica apropiada, que asegure la esterilidad de la preparación. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración, situaciones en las que deberá descartarse. Se deberá extraer la cantidad necesaria de Bevacizumab (calculada según indicación y peso corporal), y diluir con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % (9 mg/ml de cloruro sódico), hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de Bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4 mg/mL a 16,5 mg/mL. No mezclar con soluciones de glucosa, ya que se ha observado que el perfil de degradación depende de la concentración, cuando se diluye con soluciones de glucosa al 5%, por lo que se recomienda no mezclar con glucosa. Este medicamento no contiene conservantes, por lo tanto una vez diluido, debe utilizarse inmediatamente. Desde el punto de vista microbiológico, independiente de la estabilidad físico química de la dilución conservada refrigerada (2°C a 8°C), debe utilizarse durante las 24 horas desde su dilución. De no usarse la dilución inmediatamente, será responsabilidad del usuario en cuanto a la buenas prácticas asépticas en la dilución y almacenamiento indicado (2°C a 8°C). Debe descartarse todo sobrante del medicamento no utilizado, por los medios adecuados, según la norma local vigente.

Modo de administración: Por Perfusión intravenosa.

La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. Embarazo.

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: Las reacciones graves se definen como acontecimientos adversos con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. *Perforaciones gastrointestinales:* En ensayos clínicos se han reportado fistulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con Bevacizumab. En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa, la incidencia de fistulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con Bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente irradiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los pacientes que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa. *Hemorragia,* incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa. En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con Bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia de reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal. Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena), en pacientes con cáncer colorrectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias en el SNC en pacientes con metastásis 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 se 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. La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior: 11% de los pacientes comparado con el 5,8% en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Otras 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% y el 20%. 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 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):* Trastorno neurológico raro, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética (RM). En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con Bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP. Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos, dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria: En los ensayos clínicos con Bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los caso proteinuria leve. Los casos severos o medicamento 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 ha suspendido el tratamiento con Bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor: La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historia médico previo de ateroesclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con 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 n <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 metastásis en el SNC. No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metastásis 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 metastásis 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 metastásis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3). Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Bevacizumab. Los más frecuentes fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

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

Insuficiencia 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/suprior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/doxorubicina/vincristinal/ 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 anafilactoide 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%).

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 mUI/mL y un valor negativo de β-HCG paratest de embarazo.

Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+Bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con Bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con Bevacizumab en la fertilidad.

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

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son: epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo Bevacizumab podría exacerbarlas; como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino, o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel.

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

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 y <1/10), 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:
Infecciones e infestaciones: Frecuentes: Sepsis, Celulitis, Absceso, 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, Disnea, 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, 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 eritrodisestesia palmoplantar.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: Artralgia. Frecuentes: Fístula, Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis 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 alteraciones en el lugar de administración: Muy frecuentes: Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa. Frecuentes: Letargia.
Investigaciones: Muy frecuente: Pérdida de peso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre del medicamento y el número de lote administrado en la historia clínica del paciente.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas: Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con este producto, y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.
Fistulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240: Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab, tienen un mayor riesgo de fistulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fistulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fistula GI-vaginal y todos los pacientes con fistula GI-vaginal han tenido antecedentes de radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fistulas GI-vaginales.

Fistulas no-GI: Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fistulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En pacientes con fistula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fistula de Grado 4 [(US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versión 3.0)], se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Bevacizumab en pacientes con otro tipo de fistulas. En aquellos casos de fistula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Complicaciones en la cicatrización: Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anatómicas, con un resultado mortal. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de Bevacizumab en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas. Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con este producto. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrosante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.
Hipertensión: Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar en forma adecuada la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento. No existe información del efecto en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia. En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino, no se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

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, cuyo diagnóstico requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que desarrollan SERP, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

Proteinuria: Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento.. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE v.3]), puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial: En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorio, e infartos de miocardio, fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Los pacientes tratados con este producto junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años, tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.
Tromboembolismo venoso: Los pacientes tratados con Bevacizumab pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar. Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino, pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4), incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas ≤ grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia: Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia (NCI-CTCAE v.3). En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos. Sin embargo es importante monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, e interrumpir el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal. No existe información sobre el perfil de seguridad en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con Bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Bevacizumab NCI-CTCAE v.3).
Hemorragia pulmonar/hemoptisis: Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente (> 2.5 ml de sangre roja), no deben ser tratados con este producto.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o ICC preexistente. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC. En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado solo con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto es concordante con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3).

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

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

Osteonecrosis del maxilar (ONM): Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, y en estos casos la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa. Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Uso intravítreo: La formulación de Bevacizumab no se ha desarrollado para uso intravítreo. En estudios realizados se han notificado eventos adversos graves a nivel ocular incluyendo pérdida permanente de la visión además de reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/fertilidad: *Bevacizumab* puede afectar la fertilidad de la mujer. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad, y utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Carcinogénesis-mutagénesis: No se han realizado estudios de carcinogénesis o mutagenicidad con Bevacizumab.

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad de Bevacizumab en niños y adolescentes. Si bien se ha utilizado en niños con glioblastoma, la información es insuficiente para determinar su eficacia y seguridad.

Uso en pacientes de edad avanzada: En diferentes ensayos clínicos, la edad > 65 años, se asoció con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio, así como leucopenia y trombocitopenia severa e incluso amenazante para la vida, neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga. 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 mayores de 65 años, en comparación a los menores de esa edad.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones. Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. En la experiencia poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con Bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos. Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia: No se sabe si Bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño, se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con su uso. Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reación, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Toda decisión de intercambiabilityad queda bajo criterio del médico tratante, en base a las reglamentaciones y prácticas establecidas en el país de comercialización.

RESTRICCIONES DE USO: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, cuadros hemorrágicos, úlcera péptica, diverticulitis, trastornos en la cicatrización de heridas, infecciones de la piel, diabetes, tromboembolismo, insuficiencia cardíaca.

INTERACCIONES: *Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab:* No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).
Efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos: No se observaron interacciones clínicamente relevantes de Bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de Bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

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

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

Radioterapia: No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

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

SOBREDOSIS: La dosis más alta ensayada en humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas), se asoció con migraña grave en varios pacientes. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelos, Asunción, Paraguay. Tel.: (595-21) 220418.

Presentaciones:

Caja conteniendo un vial monodosis con 4 mL de concentrado para solución para perfusión.

Caja conteniendo un vial monodosis con 16 mL de concentrado para solución para perfusión.

Almacenar en frío (2°C-8°C). No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños.



BIOETICOS

Elaborador del API: **Mabxience S.A.U.**, Villate 5148, Vicente López, Provincia de Buenos Aires - Argentina. Alternativamente por: GH Genhelix S.A., Parque Tecnológico de León, Edificio Genhelix, c/ Julia Morros S/N, 24009 Armunia, León - España.
Elaborador del Producto terminado: **Sinergium Biotech S.A.**, Ruta Panamericana Km. 38, 7, Garín, Provincia de Buenos Aires - Argentina.
Bajo licencia de: **Mabxience Research S.L.**, Manuel Pombo Angulo 28, 3er. Piso, 28050 Madrid - España.
Import. y Acond. Secundario: **Laboratorio de Productos ETICOS C.El.S.A.**
División BIOETICOS, Atilio Galfre N°151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay
Tel.: (595 21) 521 890 - laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Myriam Cabriza de Paredes - Reg. N° 2837
Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.