



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000142-23-1

VISTO el EX-1-47-2002-000142-23-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. solicita autorización de nuevos Prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MVASI/BEVACIZUMAB, forma farmacéutica: Concentrado para Solución Para Infusión, autorizada por el Certificado N° 59.494.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MVASI/BEVACIZUMAB, forma farmacéutica: Concentrado para Solución Para Infusión, autorizada por el Certificado N° 59.494, que constan como documentos IF-2023-33976750-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-33976587- APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.494, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N°:1-47-2002-000142-23-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.04.26 15:29:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.26 15:29:52 -03:00

MVASI®

BEVACIZUMAB

Concentrado Para Solución Para Infusión

Vial de 100 mg/4 mL

Vial de 400 mg/16 mL

Vía Intravenosa

Elaborado en los Estados Unidos

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 4 mL contiene:

Bevacizumab* 100 mg; Excipientes: α,α -trehalosa dihidrato 240 mg, Fosfato monobásico de sodio, monohidrato 23,2 mg, Fosfato dibásico de sodio, anhidro 4,8 mg, Polisorbato 20 1,6 mg, Agua para inyectables c.s.

Cada vial de 16 mL contiene:

Bevacizumab* 400 mg; Excipientes: α,α -trehalosa dihidrato 960 mg, Fosfato monobásico de sodio, monohidrato 92,8 mg, Fosfato dibásico de sodio, anhidro 19,2 mg, Polisorbato 20 6,4 mg, Agua para inyectables c.s.

* Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología de ADN recombinante en células Ováricas De Hámster Chino.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados, código ATC: L01FG01.

INDICACIONES

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC, por sus siglas en inglés)

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

Cáncer de mama metastásico (mBC, por sus siglas en inglés)

MVASI está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

MVASI está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera 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 antraciclina. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclina en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con MVASI en combinación con capecitabina.

Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés)

MVASI está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, que no tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.

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

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC, por sus siglas en inglés)

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio y peritoneal primario

MVASI está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de falopio, o peritoneal primario.

MVASI está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de la trompa de falopio, o carcinoma peritoneal primario tras primera recurrencia sensible al platino que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

MVASI en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial, de trompa de falopio o peritoneal primario recurrente platino-resistente que no hayan recibido más de dos tratamientos de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Cáncer de cérvix

MVASI en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (*nude*) xeno-trasplantados (modelos de cáncer) resultó en una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

Mecanismo de acción

Bevacizumab se une 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 de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor.

Datos de Eficacia de MVASI

Estudio Comparativo entre MVASI y Bevacizumab de Referencia (Estudio 20120265)

Se demostró la equivalencia clínica entre MVASI y el bevacizumab de referencia conocido como Avastin en el Estudio 20120265.

Los siguientes datos reflejan la exposición a MVASI de 324 pacientes con NSCLC no escamoso tratados con las dosis y esquemas descritos a continuación para una media de 6 dosis de MVASI y 6 dosis de bevacizumab de referencia, respectivamente.

Los individuos del Estudio 20120265 se aleatorizaron en una relación 1:1 con respecto al tratamiento que consiste en:

Brazo 1: MVASI a una dosis de 15 mg/kg administrado como infusión IV cada 3 semanas durante 6 ciclos, más quimioterapia con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante al menos 4 ciclos y no más de 6 ciclos, o;

Brazo 2: Bevacizumab de referencia a una dosis de 15 mg/kg administrado como infusión IV cada 3 semanas durante 6 ciclos, más quimioterapia con carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante al menos 4 ciclos y no más de 6 ciclos.

Los individuos permanecieron en la fase del tratamiento hasta 21 días después de la última dosis del producto en investigación o de la quimioterapia especificada por el estudio. Después de completar la visita del fin del tratamiento (FDT), se realizó un seguimiento para evaluar la progresión de la enfermedad y la supervivencia global (SG) cada 9 semanas hasta que el estudio clínico finalizó, bien sea porque el paciente retiró su consentimiento o se perdió el seguimiento, falleció o recibió una terapia proscrita (p.ej., bevacizumab comercial o tratamiento anticancerígeno sin estudio).

Para MVASI y el bevacizumab de referencia, la mediana de edad fue de 62 y 63 años, respectivamente, el 40,2% y 40,1% fueron mujeres, el 5,8% y 7,6% presentaron enfermedad recurrente, y el 92,4% y 89,5% presentaron enfermedad en Estadio IV.

El criterio de valoración principal fue el *risk ratio* (RR) de la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO, respuesta parcial o completa como se define en RECIST v1.1). Se demostró la similitud clínica mediante la comparación del intervalo de confianza (IC) del 90% a dos lados del *risk ratio* de la TRO entre MVASI y el bevacizumab de referencia. No se presentaron diferencias clínicamente significativas en la TRO entre el bevacizumab de referencia y MVASI en el Estudio 20120265 como lo evidenció la TRO similar observada para MVASI y el bevacizumab de referencia (ver Tabla 1).

Tabla 1. Tasa de Respuesta Objetiva en el Estudio 20120265

Tasa de Respuesta Objetiva	PBC ^a + MVASI (N = 328)	PBC + bevacizumab de referencia (N = 314)
n (percent)	128 (39%)	131 (41,7%)
Risk Ratio (IC 90%)	0,93 (0,80 - 1,09)	

^aPBC: Quimioterapia Basada en Platino, por sus siglas en inglés
IC= intervalo de confianza

La similitud clínica de MVASI y el bevacizumab de referencia se confirmó por la duración de la respuesta (DDR), así como el análisis de supervivencia libre de progresión (SLP) en el Estudio 20120265. DDR se definió como el tiempo desde la primera respuesta objetiva (respuesta parcial o completa) a la progresión de la enfermedad. La DDR estimada para los individuos en el grupo MVASI fue de 5,8 meses (IC 95%: 4,9, 7,7) frente a 5,6 meses (IC 95%: 5,1, 6,3) para los individuos en el grupo bevacizumab de referencia. La sobrevida libre de progresión (SLP) se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o la muerte. El hazard ratio (MVASI con relación al bevacizumab de referencia) fue de 1,03 (IC 90%: 0,83, 1,29).

Inmunogenicidad

En el Estudio 20120265 realizado en pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas, utilizando un inmunoanálisis, se halló que la incidencia del desarrollo de anticuerpos contra MVASI es similar a la del bevacizumab de referencia. El número de individuos que desarrollaron anticuerpos de unión durante el estudio fue de 4 (1,4%) para aquellos tratados con MVASI frente a 7 (2,5%) tratados con el bevacizumab de referencia. Ninguno de los individuos, de entre ambos grupos de tratamiento, arrojó un resultado positivo en la prueba de anticuerpos

neutralizantes. Se desconoce la significancia clínica de las respuestas de los anticuerpos contra MVASI.

Los resultados del análisis de inmunogenicidad dependen ampliamente de la sensibilidad y especificidad de la prueba y pueden diferir por varios factores, que incluyen la manipulación de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra MVASI con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser equívoca.

Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de diez estudios clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los estudios clínicos, bevacizumab se administró en infusión IV. El ritmo de infusión 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.

Distribución

El valor medio del volumen central (V_c) fue de 2,73 L para mujeres y 3,28 L para hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgGs y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (V_p) fue de 1,69 L para mujeres y 2,35 L para hombres. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor V_c (+ 20%) que las mujeres.

Biotransformación

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única IV de ^{125}I -bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al *VEGF*. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal.

Eliminación

El valor del clearance 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, el clearance de bevacizumab en los hombres es más alto (+ 17%) que en las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para un paciente masculino medio.

Valores bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El clearance de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se analizó la farmacocinética poblacional en pacientes adultos y pediátricos para determinar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Población pediátrica

La farmacocinética de bevacizumab fue evaluada en 152 niños, adolescentes y adultos (de 7 meses a 21 años, de 5,9 a 125 kg) a través de 4 estudios clínicos utilizando un modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el clearance y el volumen de distribución de bevacizumab, son comparables entre pacientes pediátricos y adultos jóvenes, cuando son normalizados según el peso corporal, con una tendencia de exposición a la baja a medida que disminuye el peso corporal. No se asoció la edad con la farmacocinética de bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética de bevacizumab fue bien caracterizada por el modelo de farmacocinética poblacional pediátrico para 70 pacientes en un estudio clínico (de 1,4 a 17,6 años; de 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes en un segundo estudio (de 1 a 17 años; de 11,2 a 82,3 kg). En el primer estudio, la exposición a bevacizumab fue, generalmente, inferior a la de un paciente adulto estándar con la misma dosis. En el segundo estudio, la exposición a bevacizumab fue similar comparada a la de un adulto estándar con la misma dosis. En ambos estudios, la exposición a bevacizumab tendió a bajar a medida que disminuía el peso corporal.

La farmacocinética de MVASI es similar a la de Avastin.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con monos cinomolgos, se observó displasia fiseal en animales jóvenes con cartílagos 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 teratogénico 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 post-comercialización en Fertilidad, Embarazo y Lactancia y en Reacciones Adversas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (mCRC)

La dosis recomendada de MVASI es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa 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 (mBC)

La dosis recomendada de MVASI 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 infusión intravenosa.

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

Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC)

Primera línea de tratamiento para NSCLC no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

MVASI se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de MVASI en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con *NSCLC* se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

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

Primera línea de tratamiento para NSCLC no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de *EGFR* antes de iniciar el tratamiento con la combinación de MVASI y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del *EGFR* de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con MVASI en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la información de prescripción de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (mRCC)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de MVASI en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: MVASI se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de MVASI en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de MVASI es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

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

Cáncer de cérvix

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes tratamientos de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

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

Poblaciones especiales

Ancianos: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en Reacciones Adversas y Propiedades Farmacocinéticas, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Modo de administración

MVASI se administra por vía intravenosa. La dosis inicial se debe administrar en infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera infusión, la segunda se puede administrar durante 60 minutos. Si se tolera bien la infusión de 60 minutos, todas las infusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en Advertencias y Precauciones.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver Precauciones Especiales de Eliminación y Manipulación. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados en Precauciones Especiales de Eliminación y Manipulación.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en (ver Composición Cualitativa y Cuantitativa).
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de Ovario de Hámster Chino (*CHO*) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo (ver Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

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

Perforaciones gastrointestinales (GI) y Fístulas (ver Reacciones Adversas)

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 MVASI 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.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (Fístulas gastrointestinales vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI-vaginal y todos los pacientes con fístula 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 fístulas GI-vaginales.

Fístulas no-GI (ver Reacciones Adversas)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con fístula traqueoesofágica (*TE*) o con cualquier fístula de Grado 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con MVASI. Se dispone de

información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab en pacientes con otro tipo de fístulas. En aquellos casos de fístula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con MVASI.

Complicaciones en la cicatrización (ver Reacciones Adversas)

Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones en la cicatrización de heridas graves incluyendo complicaciones anastomóticas, 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 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 necrotizante, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta enfermedad suele ser secundaria a las complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula. Se debe interrumpir la administración de MVASI en aquellos pacientes que desarrollen fascitis necrotizante, y se debe iniciar rápidamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión (ver Reacciones Adversas)

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 adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con MVASI. No existe información del efecto de bevacizumab 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 MVASI 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 (EPR) (ver Reacciones Adversas)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el *EPR*, un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del *EPR* requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (*RM*). En los pacientes que desarrollan *EPR*, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con MVASI. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el *EPR*.

Proteinuria (ver Reacciones Adversas)

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 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 observó proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) hasta en un 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrótico (NCI-CTCAE v.3).

Tromboembolismo arterial (ver Reacciones Adversas)

En estudios clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (*ACVs*), ataques isquémicos transitorios (*AITs*) e infartos de miocardio (*IMs*), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

Los pacientes tratados con bevacizumab 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 tener precaución cuando se traten estos pacientes con MVASI.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso (ver Reacciones Adversas)

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 con MVASI 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 \leq 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 con MVASI en pacientes que desarrollen hemorragia de Grado 3 ó 4 durante la terapia con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3) (ver Reacciones Adversas).

En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el sistema nervioso central (*SNC*) fueron excluidos de los estudios clínicos con bevacizumab. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el *SNC* en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los estudios clínicos aleatorizados (ver Reacciones Adversas). Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el *SNC*, y se debe interrumpir el tratamiento con MVASI en casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab 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 estudios 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 bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver Reacciones Adversas)

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

La mayoría de los pacientes que desarrollaron *ICC* 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*.

Pacientes de un estudio clínico 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 estudios en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v.3) (ver Reacciones Adversas).

Neutropenia e infecciones (ver Reacciones Adversas)

En pacientes tratados con algunos tratamientos 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 *NSCLC*, *mBC*, y en combinación con paclitaxel y topotecán en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico)/reacciones a la infusión (ver Reacciones Adversas)

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

Osteonecrosis del maxilar (ONJ, por sus siglas en inglés) (ver Reacciones Adversas)

Se han notificado casos de *ONJ* 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 *ONJ* es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con MVASI 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.

Aneurismas y disecciones arteriales (ver Reacciones Adversas)

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con MVASI, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Uso intravítreo

La formulación de MVASI no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y brotes de acontecimientos adversos oculares severos tras el uso intravítreo fuera de indicación de bevacizumab formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han llevado a la pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

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

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad.

Contenido de sodio

MVASI 25 mg/mL concentrado para solución para infusión (4 mL)

Este medicamento contiene 5,4 mg de sodio por vial de 4 mL equivalente a 0,3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

MVASI 25 mg/mL concentrado para solución para infusión (16 mL)

Este medicamento contiene 21,7 mg de sodio por vial de 16 mL equivalente a 1,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 clearance de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab 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 malato de sunitinib

En dos estudios clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (*MAHA*) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg diarios).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y malato de sunitinib (ver *Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior* en Advertencias y Precauciones).

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)

Se han observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del *NSCLC* y *mBC*.

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 tratamientos de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del *mCRC* los anticuerpos monoclonales dirigidos al *EGFR* no se deben administrar en combinación con pautas de quimioterapia que incluyan bevacizumab. Los resultados de estudios aleatorizados, fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con *mCRC*, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti-*EGFR*, panitumumab y cetuximab respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la sobrevida libre de progresión (SLP) y/o de la sobrevida global (SG) y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más tratamientos de quimioterapia solo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

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

Embarazo

No existen estudios clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver Datos preclínicos sobre seguridad). 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 severos si se administra durante el embarazo. En la experiencia post-comercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver Reacciones Adversas). MVASI está contraindicado durante el embarazo (ver Contraindicaciones).

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 (ver

Datos preclínicos sobre seguridad), 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.

Fertilidad

Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Un sub-estudio de un estudio en fase III con mujeres premenopáusicas para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

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 el uso de bevacizumab (ver Tabla 2 en Reacciones Adversas). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en estudios clínicos.

Las reacciones adversas más severas fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver Advertencias y Precauciones).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver Advertencias y Precauciones).
- Tromboembolismo arterial (ver Advertencias y Precauciones).

En los estudios clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante la terapia con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías. Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las Tablas 2 y 3 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes pautas de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA).

La Tabla 2 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que éstas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los brazos de tratamiento del estudio clínico (al menos con una diferencia del 10% con respecto al brazo control para reacciones

NCI-CTCAE de Grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2% con respecto al brazo control para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5),

- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 3 muestra la frecuencia de reacciones adversas severas. Las reacciones severas se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 3 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) como clínicamente significativas o severas.

En ambas Tablas 2 y 3 se incluyen las reacciones adversas post-comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 4.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de severidad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 2. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,d}		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía reversible posterior ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica ^{a,b} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Constipación, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal íleo, Obstrucción intestinal, Fistulas recto-vaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgi				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los estudios clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de Grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

- ^a Para más información, consulte la Tabla 4 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización”.
- ^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).
- ^c Basado en un subestudio de un estudio de bevacizumab con 295 pacientes.
- ^d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas severas seleccionadas”.
- ^e Las fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes dentro de la categoría de fistula *GI*-vaginal.
- ^f Observado sólo en población pediátrica.

Tabla 3. Reacciones adversas severas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,c}		Shock anafiláctico		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía reversible posterior ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo (arterial) ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesicular biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 3 muestra la frecuencia de reacciones adversas severas. Las reacciones severas se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2% en comparación con el brazo de control en los estudios para reacciones NCI-CTCAE de Grado 3-5. La Tabla 3 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o severas. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los estudios clínicos, pero las reacciones de Grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2% de diferencia en comparación con el brazo de control. La Tabla 3 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron sólo posteriormente a la comercialización, por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidos en la Tabla 3 en la columna titulada "Frecuencia no conocida".

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos de referencia de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección "Descripción de reacciones adversas severas seleccionadas".

^c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 4 "Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización".

^d Las fistulas recto-vaginales son las fistulas más frecuentes dentro de la categoría de fistula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas severas seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y Fístulas (ver Advertencias y Precauciones)

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los estudios clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, hasta un 1,3% en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del estudio clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, todos tenían antecedentes de radiación pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2%-1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En estudios clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales

En un estudio con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3% en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes control, todos ellos tenían antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente radiado (16,7%) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente radiado (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1% frente al 0,8% respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI (ver Advertencias y Precauciones)

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Del estudio clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de los pacientes del grupo control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los 6 primeros meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas (ver Advertencias y Precauciones)

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los estudios clínicos fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los estudios clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron 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 severas 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 3-5 hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control (NCI-CTCAE v.3).

En estudios clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,8% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión (ver Advertencias y Precauciones)

En los estudios clínicos, con excepción de un estudio (ver más adelante), la incidencia global de hipertensión (en todos los grados) fue de hasta un 42,1% en los brazos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14% en los brazos control. La incidencia global NCI-CTC de la hipertensión de Grado 3 y 4 se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con bevacizumab. La hipertensión de Grado 4 (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.

En un estudio clínico se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para *NSCLC* no escamoso con mutaciones activadoras en *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de Grado 3 se produjo en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de Grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la 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 (EPR) (ver Advertencias y Precauciones)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el *EPR*, un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, dolor de cabeza, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del *EPR* son, a menudo, inespecíficas, y, por lo tanto, el diagnóstico de *EPR* requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (*RM*).

En pacientes que desarrollan *EPR*, 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. No se conoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente *EPR*.

A través de los estudios clínicos, se han notificado 8 casos de *EPR*. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por *RM*.

Proteinuria (ver Advertencias y Precauciones)

En los estudios clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 54,7% de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se registró proteinuria de Grado 3 hasta en un 10,9% de los pacientes tratados. La proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con MVASI. En la mayoría de los estudios clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver Advertencias y Precauciones)

En los estudios clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 según la escala NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4% hasta 6,9% en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6% de pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los estudios clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor (ver Advertencias y Precauciones)

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en estudios con pacientes con *NSCLC*. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de

aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con *NSCLC* con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los estudios fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con *NSCLC* excluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3% en los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia comparado con hasta el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de Grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (*SNC*) en pacientes con metástasis en el *SNC* (ver Advertencias y Precauciones).

No se evaluó de manera prospectiva en los estudios 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 estudios 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 estudios posteriores en pacientes con metástasis cerebrales 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 estudios 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 (ver Advertencias y Precauciones)

Tromboembolismo arterial: En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los estudios clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 2,1% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se

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

En un estudio clínico para evaluar bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso: La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los estudios clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los estudios clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2% hasta 15,6% en las ramas control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más 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).

Durante un estudio clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 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 han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (*ICC*) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro estudios fase III en pacientes 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. En los pacientes de uno de dichos estudios, que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de *ICC* de Grado 3 o superior en los brazos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros estudios en cáncer de mama metastásico: 2,9% en el brazo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el brazo de antraciclina + placebo. Además, en dicho estudio las incidencias de *ICC* de cualquier grado fueron similares entre el brazo de antraciclina + bevacizumab (6,2%) y el de antraciclina + placebo (6,0%).

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 estudios en *mBC*.

En la mayoría de los estudios clínicos con bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de Clase 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 estudio 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 estudio clínico fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico/reacciones a la infusión (ver Advertencias y Precauciones y Experiencia post-comercialización más adelante)

En algunos estudios 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 estudios clínicos con bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

De un estudio clínico en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de Grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver Advertencias y Precauciones)

En un estudio fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de 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 \geq 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6% de los pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39% del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Alteraciones de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con MVASI.

A través de los estudios clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron alteraciones 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 normalizada internacional (INR).

Estudios clínicos han mostrado un aumento transitorio de creatinina sérica (comprendidas entre 1,5 – 1,9 veces respecto al nivel basal), ambos con y sin proteinuria, asociados al uso de bevacizumab. En pacientes tratados con bevacizumab, el aumento observado en la creatinina

sérica no estuvo asociada a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años (ver Advertencias y Precauciones y *Tromboembolismo* en Reacciones Adversas). En un estudio clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, 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 el brazo quimioterapia más bevacizumab en pacientes de ≥ 65 años tratados con bevacizumab en comparación con pacientes de < 65 años tratados con bevacizumab.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

En un estudio de bevacizumab adicionado a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En otro estudio de bevacizumab con el tratamiento estándar para sarcoma de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y no-rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia post-comercialización

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e Infestaciones	Fascitis necrotizante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula (raro) (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (frecuente) con las siguientes co-manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver sección Advertencias y Precauciones y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> arriba). Shock anafiláctico (raro) (ver sección Advertencias y precauciones)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también Advertencias y Precauciones e <i>Hipertensión</i> en la Reacciones Adversas) Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (<i>EPR</i>), (rara) (ver Advertencias y Precauciones)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información de proteinuria ver Advertencias y Precauciones y <i>Proteinuria</i> en Reacciones Adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepato biliares	Perforación de la vesicular biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Se han notificado casos de Osteonecrosis del maxilar (<i>ONJ</i>) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de <i>ONJ</i> , en concreto la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos (ver Advertencias y Precauciones) Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver Reacciones Adversas, Población pediátrica)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver Advertencias y Precauciones)

* si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el profesional de la salud puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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 hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección Modo de administración.

Se ha observado que el perfil de degradación de bevacizumab depende de la concentración cuando se diluye con soluciones de glucosa (5%).

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la acción de la luz.

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 8°C durante 35 días más 48 horas adicionales a una temperatura inferior a los 30°C en una solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

PRESENTACIÓN

MVASI es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a ligeramente amarillento.

Se presenta como:

4 mL de solución en un vial (Vidrio tipo I) con tapón (goma butílica) que contiene 100 mg de bevacizumab.

16 mL de solución en un vial (Vidrio tipo I) con tapón (goma butílica) que contiene 400 mg de bevacizumab.

Envase conteniendo 1 (uno) vial.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

No agitar el vial.

MVASI debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Para preparar MVASI, se debe utilizar una aguja y una jeringa estéril.

Se deberá extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9%) 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. En la mayoría de las ocasiones la cantidad necesaria de MVASI puede ser diluida con una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%) para inyección hasta un volumen total de 100 mL.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

No se han observado incompatibilidades entre MVASI y el equipo de infusión o las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina.

MVASI es de un solo uso, debido a que el medicamento no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Elaboración y acondicionamiento primario:

Patheon Manufacturing Services, LLC
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834
Estados Unidos

Elaboración y acondicionamiento primario (alternativo):

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Acondicionamiento secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Vicente López
Buenos Aires
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 59494

Fecha de la Última Revisión: XXX (Disposición N° XXX)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000142-23-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.28 14:33:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.28 14:33:30 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MVASI®

BEVACIZUMAB

Concentrado Para Solución Para Infusión

Vial de 100 mg/4 mL

Vial de 400 mg/16 mL

Vía Intravenosa

Elaborado en los Estados Unidos

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es MVASI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MVASI
3. Cómo usar MVASI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de MVASI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es MVASI y para qué se utiliza

El principio activo de MVASI es bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (un tipo de proteína que normalmente es producida por el sistema inmune para ayudar al organismo a defenderse de infecciones y cáncer). Bevacizumab se une de forma selectiva a una proteína que se llama Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (*VEGF*, por sus siglas en inglés), que se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. La proteína *VEGF* provoca que los vasos sanguíneos crezcan dentro del tumor, y así lo suplen con nutrientes y oxígeno. Cuando bevacizumab se une al *VEGF* previene el crecimiento del tumor al bloquear el crecimiento de los vasos sanguíneos, los cuales aportan los nutrientes y oxígeno necesarios para el tumor.

MVASI es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado en el intestino grueso, es decir, en el colon o recto. MVASI se administrará en combinación con un tratamiento de quimioterapia que contenga un medicamento fluoropirimidínico.

MVASI se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de mama, se administrará con un medicamento quimioterápico llamado paclitaxel o capecitabina.

MVASI se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. MVASI se administrará junto con un régimen de quimioterapia con platino.

MVASI también se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado cuando las células cancerosas tienen mutaciones específicas de una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*). MVASI se administrará en combinación con erlotinib.

MVASI se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer renal avanzado. Cuando se utilice en pacientes con cáncer renal, se administrará con otro tipo de medicamento llamado interferón.

MVASI se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, se administrará en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, MVASI se administrará en combinación con carboplatino y gemcitabina o con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad antes de los 6 meses desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, MVASI se administrará en combinación con paclitaxel, o topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada.

MVASI se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico. MVASI se administrará en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir terapia con platino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar MVASI

No use MVASI:

- sí es alérgico (hipersensible) a bevacizumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- sí es alérgico (hipersensible) a productos derivados de células de Ovario de Hámster Chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- sí está embarazada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar MVASI:

- Es posible que MVASI pueda aumentar el riesgo de provocar perforaciones en la pared del intestino. Si tiene alguna enfermedad que cause inflamación en el abdomen (p.ej. diverticulitis, úlcera de estómago, colitis producida por la quimioterapia), consulte con su médico.
- MVASI puede aumentar el riesgo de desarrollar un conducto anormal entre dos órganos o vesículas. El riesgo de desarrollar comunicaciones entre la vagina y cualquier parte del intestino puede aumentar si tiene cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.
- MVASI puede aumentar el riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas. Si va a ser operado, ha sido intervenido con cirugía mayor en los últimos 28 días o tiene una herida operatoria sin cicatrizar, no debe usar este medicamento.
- MVASI puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones graves de piel o de las capas profundas de la piel, especialmente si tuvo perforaciones en la pared del intestino o problemas de cicatrización.
- MVASI puede aumentar el riesgo de hipertensión. Si tiene la presión sanguínea alta no controlada adecuadamente con los medicamentos para la presión sanguínea, consulte a su

médico, es importante asegurarse de que su presión sanguínea esté controlada antes de comenzar el tratamiento con MVASI.

- MVASI aumenta el riesgo de tener proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la presión sanguínea alta.
- El riesgo de desarrollar trombos o coágulos en sus arterias (un tipo de vaso sanguíneo) puede aumentar si es mayor de 65 años, si tiene diabetes o si ha tenido en el pasado trombos o coágulos en sus arterias. Consulte con su médico, ya que los trombos o coágulos pueden provocar un ataque al corazón y apoplejía.
- MVASI también puede incrementar el riesgo de desarrollar trombos o coágulos en las venas (un tipo de vaso sanguíneo).
- MVASI puede provocar hemorragias, especialmente hemorragias relacionadas con el tumor. Consulte con su médico si tiene tendencia o antecedentes familiares de trastornos de la coagulación (hemorragias) o está tomando medicamentos que diluyen la sangre por cualquier razón.
- Es posible que MVASI provoque hemorragias en, y alrededor, de su cerebro. Consulte con su médico si tiene cáncer metastásico que afecte a su cerebro.
- Es posible que MVASI pueda aumentar el riesgo de hemorragia en sus pulmones, incluyendo tos o expectoración de sangre. Consulte con su médico si ha notado esto previamente.
- MVASI puede incrementar el riesgo de que el corazón se debilite. Es importante que informe a su médico si alguna vez ha sido tratado con antraciclinas (un tipo específico de quimioterapia utilizada para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, como por ejemplo doxorubicina) o ha recibido radioterapia en el tórax, o si tiene una enfermedad del corazón.
- MVASI puede provocar infecciones y disminuir el número de neutrófilos (un tipo de células sanguíneas importantes para su protección frente a bacterias).
- Es posible que MVASI pueda provocar hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas) y/o reacciones tras la infusión (reacciones relacionadas con la inyección del medicamento). Consulte con su médico si ha experimentado previamente problemas tras inyecciones, como mareos/sensación de desvanecimiento, dificultad para respirar, hinchazón o erupción cutánea.
- Un raro efecto adverso neurológico llamado síndrome de encefalopatía reversible posterior (EPR) ha sido asociado con el tratamiento con MVASI. Si tiene dolor de cabeza, alteraciones en la visión, estado de confusión o ataques (convulsiones) con o sin presión sanguínea alta, consulte a su médico.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

Por favor, consulte a su médico si cualquiera de las situaciones arriba indicadas le afectan o le han ocurrido en el pasado.

Antes de comenzar un tratamiento con MVASI o durante el tratamiento con MVASI:

- si tiene o ha tenido dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente, informe inmediatamente a su médico y a su dentista.
- si necesita someterse a un tratamiento dental invasivo o a una cirugía dental, informe a su dentista que está siendo tratado con MVASI (bevacizumab), en particular cuando también está recibiendo o ha recibido una inyección de bifosfonatos.

Antes de que comience el tratamiento con MVASI puede que le aconsejen hacerse una revisión dental.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de MVASI en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y el beneficio en estos pacientes.

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

Otros medicamentos y MVASI

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

La combinación de MVASI con otro medicamento llamado malato de sunitinib (prescrito para cáncer renal y gastrointestinal) puede provocar efectos adversos severos. Consulte con su médico para asegurarse que no combina estos medicamentos.

Consulte a su médico si está recibiendo tratamiento basado en platino o taxanos para cáncer metastásico de mama o pulmón. Estas terapias en combinación con MVASI pueden incrementar el riesgo de efectos adversos severos.

Informe a su médico si ha recibido recientemente o está recibiendo radioterapia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe usar MVASI si está embarazada. MVASI puede dañar al feto, ya que puede frenar la formación de nuevos vasos sanguíneos. Su médico le debe advertir que utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento con MVASI y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de MVASI.

Informe de inmediato a su médico si está embarazada, si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento o si planea estarlo en un futuro próximo.

No debe amamantar a su bebé durante el tratamiento con MVASI y al menos hasta 6 meses después de la última dosis de MVASI, ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé.

MVASI puede afectar la fertilidad femenina. Consulte con su médico para más información.

Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se ha observado que MVASI pueda disminuir su capacidad para conducir o manejar herramientas o máquinas. Sin embargo, se han comunicado somnolencia y desmayos con el uso de MVASI. Si usted experimenta síntomas que afectan su visión o concentración, o su capacidad de reacción, no conduzca ni utilice máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

MVASI contiene sodio

MVASI 25 mg/mL concentrado para solución para infusión (4 mL)

Este medicamento contiene 5,4 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 4 mL. Esto equivale al 0,3% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

MVASI 25 mg/mL concentrado para solución para infusión (16 mL)

Este medicamento contiene 21,7 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 16 mL. Esto equivale al 1,1% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar MVASI

Dosis y frecuencia de administración

La dosis de MVASI necesaria depende de su peso y del tipo de cáncer a ser tratado. La dosis recomendada es de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico le indicará la dosis de MVASI más adecuada en su caso, y será tratado con MVASI una vez cada 2 o 3 semanas. El número de infusiones que reciba dependerá de cómo responda al tratamiento y debe continuarlo hasta que MVASI deje de ser útil para frenar el crecimiento del tumor. Su médico le comentará estos aspectos.

Forma y vía de administración

No agitar el vial. MVASI es un concentrado para solución para infusión. Dependiendo de la dosis que le hayan recetado, una fracción o todo el contenido del vial de MVASI se diluirá con solución de cloruro sódico antes de su administración. Un médico le administrará esta solución diluida de MVASI como infusión intravenosa (por goteo en sus venas). La primera infusión se administrará durante 90 minutos. Si tolera bien esta infusión, la segunda se podrá administrar durante 60 minutos. Las infusiones posteriores se podrán administrar durante 30 minutos.

La administración de MVASI se debe interrumpir de forma temporal:

- sí desarrolla hipertensión grave que requiera tratamiento con medicamentos para la presión sanguínea,
- sí tiene problemas de cicatrización de heridas tras la cirugía,
- sí le han operado.

La administración de MVASI se debe suspender de forma permanente si tiene:

- hipertensión grave que no pueda ser controlada con medicamentos para la presión sanguínea; o en caso de que se produzca una subida repentina y grave de la presión sanguínea,
- proteínas en la orina acompañado de hinchazón del cuerpo,
- una perforación en la pared del intestino,
- una comunicación anormal de tipo tubular o fistuloso entre la tráquea y el esófago (conducto que va al estómago), entre órganos internos y la piel, entre la vagina y cualquier parte del intestino o entre otros tejidos que normalmente no están conectados (fístula), y que su médico considera grave,
- infecciones graves de la piel o capas profundas de la piel,
- embolia (coágulo de sangre) en las arterias,
- embolia en los vasos sanguíneos pulmonares,
- cualquier hemorragia grave.

Si recibe más MVASI del que debe

- puede tener migraña grave. Si esto ocurriera, debe advertir a su médico inmediatamente.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Alternativamente, diríjase a cualquier otro centro de toxicología.

Si omite usar MVASI

- su médico decidirá cuándo se le debe administrar la siguiente dosis de MVASI. Debe informar a su médico de esta omisión.

Si interrumpe el tratamiento con MVASI

La interrupción del tratamiento con MVASI puede suprimir su efecto sobre el crecimiento del tumor. No interrumpa el tratamiento con MVASI a menos que lo haya consultado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos que se mencionan a continuación se han observado cuando se administra MVASI con quimioterapia. Esto no significa necesariamente que estos efectos adversos fueran estrictamente causados por MVASI.

Reacciones alérgicas

Si tiene una reacción alérgica consulte a su médico o profesional sanitario de inmediato. Los signos pueden incluir: dificultad al respirar o dolor en el pecho. También podría experimentar enrojecimiento o rubor de la piel o erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareos (náuseas) o sensación de malestar (vómitos), hinchazón, mareos, taquicardia y pérdida del conocimiento.

Debe buscar ayuda de forma inmediata si sufre cualquiera de los efectos adversos que se mencionan a continuación.

Los efectos adversos severos que pueden ser **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- presión sanguínea alta,
- sensación de entumecimiento u hormigueo en manos o pies,
- disminución del número de células sanguíneas, incluyendo los glóbulos blancos que ayudan a luchar frente a las infecciones (esto puede ir acompañado de fiebre), y las plaquetas que ayudan a que la sangre coagule,
- sensación de debilidad y falta de energía,
- cansancio,
- diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Los efectos adversos severos que pueden ser **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- perforación del intestino,
- sangrado, incluyendo hemorragia en los pulmones en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico,
- bloqueo de las arterias por embolia,
- bloqueo de las venas por embolia,
- bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones por embolia,
- bloqueo de las venas de las piernas por embolia,
- fallo cardíaco,
- problemas con la cicatrización de heridas tras la cirugía,
- enrojecimiento, descamación, sensibilidad, dolor, o ampollas en los dedos o pies,
- disminución del número de glóbulos rojos,
- falta de energía,
- alteraciones en el estómago e intestino,
- dolor muscular y articular, debilidad muscular,
- sequedad de boca combinada con sed y/o cantidad de orina reducida o de color oscuro,
- inflamación del recubrimiento de la mucosa de la boca e intestino, de los pulmones y vías aéreas, del aparato reproductor y tracto urinario,
- llagas en la boca y el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y causar dificultad para tragar,

- dolor, incluyendo dolor de cabeza, dolor de espalda, en la pelvis y regiones anales,
- focos localizados de pus,
- infección, y en particular infección en la sangre o vejiga,
- disminución del riego sanguíneo al cerebro o apoplejía,
- somnolencia,
- sangrado por la nariz,
- aumento del ritmo cardíaco (aumento del pulso),
- obstrucción intestinal,
- prueba de orina anormal (proteínas en la orina),
- dificultad al respirar o disminución de los niveles de oxígeno en sangre,
- infecciones de la piel o de las capas más profundas bajo la piel,
- fistula: comunicación anormal de tipo tubular entre órganos internos y la piel u otros tejidos que normalmente no están conectados, incluyendo comunicaciones entre la vagina y el intestino en pacientes con cáncer de cérvix,
- reacciones alérgicas (los signos pueden incluir dificultad para respirar, enrojecimiento de la cara, erupción cutánea, presión arterial baja o presión arterial alta, niveles bajos de oxígeno en sangre, dolor de pecho o náuseas / vómitos).

Los efectos adversos graves que pueden ser **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes) incluyen:

- reacción alérgica repentina y grave con dificultad para respirar, hinchazón, mareos, taquicardia, sudoración y pérdida de conocimiento (shock anafiláctico).

Los efectos adversos severos de frecuencia **no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- infecciones graves de la piel o de las capas más profundas de la piel, especialmente si usted tenía perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización de heridas,
- efecto negativo en la capacidad de la mujer para tener hijos (ver más abajo para más recomendaciones),
- enfermedad cerebral con síntomas como convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y alteraciones en la visión (síndrome de encefalopatía posterior reversible o EPR),
- síntomas que sugieran cambios en la función normal del cerebro (dolores de cabeza, alteración en la visión, confusión o convulsiones), y presión sanguínea alta,
- obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en el riñón,
- tensión anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones que hace que el lado derecho del corazón trabaje más de lo normal,
- perforación en la pared del cartílago que separa los orificios nasales,
- perforación en el estómago o intestino,
- úlcera o perforación en el recubrimiento del estómago o del intestino delgado (estos signos pueden incluir dolor abdominal, sensación de hinchazón, heces negras, heces con sangre o sangre en el vómito),
- sangrado de la parte inferior del intestino grueso,
- lesiones en las encías con el hueso de la mandíbula expuesto que no se curan y pueden estar asociadas con dolor e inflamación de los tejidos circundantes (para más recomendaciones, ver a continuación la lista de efectos adversos),
- perforación de la vesícula biliar (los síntomas y signos pueden incluir dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos),
- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Si sufre cualquiera de estos efectos adversos mencionados, busque atención médica tan pronto como sea posible.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) que no fueron severos son:

- estreñimiento,
- pérdida del apetito,
- fiebre,
- problemas oculares (incluido aumento en la producción de lágrimas),
- alteraciones del habla,
- alteraciones del gusto,
- secreción nasal,
- piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambios en el color de la piel,
- pérdida de peso,
- sangrado nasal.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) que no fueron severos son:

- cambios en la voz y ronquera.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de experimentar los siguientes efectos adversos:

- embolia en las arterias que puede provocar apoplejía o un ataque cardíaco,
- reducción del número de glóbulos blancos y plaquetas (que ayudan a la coagulación) en sangre,
- diarrea,
- malestar,
- dolor de cabeza,
- fatiga,
- presión arterial alta.

MVASI también puede causar cambios en las pruebas de laboratorio que le solicite su médico. Estos cambios pueden incluir una reducción del número de glóbulos blancos sanguíneos, en particular neutrófilos (un tipo de células blancas que facilitan la protección frente a infecciones), presencia de proteínas en la orina, disminución del potasio, sodio o fósforo en sangre (un mineral), aumento del azúcar en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina (una enzima) en sangre, aumento de la creatinina sérica (una sustancia medida por análisis de sangre para comprobar la función renal), disminución de la hemoglobina (que se encuentra en los glóbulos rojos y transporta oxígeno), que puede ser grave.

Dolor en la boca, los dientes y/o la mandíbula, hinchazón o llagas en la boca, adormecimiento o sensación de pesadez de la mandíbula, o pérdida de un diente. Éstos pueden ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe inmediatamente a su médico y a su dentista si sufre cualquiera de ellos.

Las mujeres premenopáusicas (mujeres que tienen ciclo menstrual) pueden notar que sus periodos se vuelven irregulares o desaparecen y pueden experimentar problemas de fertilidad. Si está pensando en tener hijos debe consultarlo con su médico antes de comenzar su tratamiento.

MVASI ha sido desarrollado y elaborado para tratar el cáncer mediante inyección en el torrente sanguíneo. No se ha desarrollado o elaborado para su inyección en el ojo. Por lo tanto, no está autorizado para ser usado de esta manera. Cuando bevacizumab se inyecta directamente en el ojo (uso no aprobado), los siguientes efectos secundarios pueden ocurrir:

- Infección o inflamación del globo ocular,
- Enrojecimiento del ojo, pequeñas partículas o manchas en la visión (puntos flotantes), dolor ocular,

- Visión de destellos de luz con puntos flotantes, con progresión a pérdida de parte de la visión,
- Aumento de la presión ocular,
- Sangrado en el ojo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento. Ante cualquier inconveniente con el producto, puede reportarlo en el sitio web de la ANMAT

(<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>) o llamando por teléfono a “ANMAT Responde” (0800 333 1234).

5. Conservación de MVASI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en la etiqueta del vial después de VTO. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la acción de la luz.

La solución para infusión debe administrarse inmediatamente tras su dilución. Si no se administra inmediatamente, el tiempo y la condición de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no debería ser superior a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la solución de infusión se haya preparado en un entorno estéril. Cuando la dilución se ha preparado en un entorno estéril, MVASI se mantiene estable durante 35 días entre 2°C y 8°C más 48 horas adicionales a una temperatura inferior a los 30°C.

No utilice MVASI si observa partículas extrañas o una decoloración antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo descartar los envases y los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de MVASI

- El principio activo es bevacizumab. Cada mL de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.
- Cada vial de 4 mL de concentrado contiene 100 mg de bevacizumab, correspondiente a 1,4 mg/mL cuando se diluye según se recomienda.
- Cada vial de 16 mL de concentrado contiene 400 mg de bevacizumab, correspondiente a 16,5 mg/mL cuando se diluye según se recomienda.
- Los demás componentes son trehalosa dihidrato, fosfato de sodio, polisorbato 20 y agua para inyectables (ver sección 2 - MVASI contiene sodio).

Aspecto de MVASI y contenido del envase

MVASI es un concentrado para solución para infusión. El concentrado es un líquido transparente a ligeramente opalescente, incoloro a ligeramente amarillo contenido en un vial de cristal con un tapón de goma. Cada vial contiene 100 mg de bevacizumab en 4 mL de solución o 400 mg de bevacizumab en 16 mL de solución. Cada envase de MVASI contiene un vial.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Elaboración y Acondicionamiento Primario:

Patheon Manufacturing Services, LLC
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834
Estados Unidos

Elaboración y acondicionamiento primario (alternativo):

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Acondicionamiento Secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24.6
Juncos, PR 00777
Estados Unidos

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Vicente López, Buenos Aires
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°: 59494

Fecha de la Última Revisión: XXX (Disposición N° XXXX)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000142-23-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.28 14:33:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.28 14:33:17 -03:00