

TRASTUZUMAB

PELIGRO

CARDIOMIOPATÍA, REACCIONES ANTE LA ADMINISTRACIÓN, TOXICIDAD EMBRIO - FETAL Y riesgo TOXICIDAD PULMONAR

Vea la información completa de prescripción en el aviso completo de advertencia

Efectos adversos (General)

- **Cardiomiopatía:** Los productos de Trastuzumab pueden generar falla cardíaca clínica y subclínica manifestada como falla cardíaca congestiva y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Descontinuar Ogivri en caso de cardiomiopatía.
- **Reacciones a la administración y toxicidad pulmonar:** Descontinuar Ogivri en caso de anafilaxis, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio.
- **Toxicidad Embrio – Fetal:** la exposición a Trastuzumab durante el embarazo puede desencadenar oligohidramnios, en algunos casos complicados por hipoplasia pulmonar y muerte neonatal.

Eventos adversos (frecuencia)

- Como coadyuvante de Cáncer de Mama: las reacciones adversas más comunes (>5%) son cefalea, diarrea, náusea y escalofríos.
- En cáncer de Mama Metastásico: las reacciones adversas más comunes (>10%) son fiebre, escalofríos, cefalea, infección, falla cardíaca congestiva, insomnio, tos y erupción cutánea.
- En cáncer Gástrico Metastásico: las reacciones adversas más comunes (>10%) son neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones de la vía aérea superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de las mucosas, nasofaringitis y disgeusia.
- En poblaciones específicas: Mujeres y hombres en edad reproductiva: Descartar embarazo en las mujeres antes de iniciar Ogivri.

Advertencias

- Puede producir exacerbación de la neutropenia inducida por la quimioterapia

Precauciones

- Evalúe la función cardíaca antes y durante el tratamiento.
- Advierta a las pacientes en edad fértil de los riesgos de cardiotoxicidad y la necesidad de anticoncepción efectiva.

Contraindicaciones

- Ninguna

Interacciones

- La administración concomitante con antraciclinas aumenta el riesgo de desarrollar falla cardíaca congestiva

Información completa de prescripción

PELIGRO CARDIOMIOPATÍA, REACCIONES TRAS LA ADMINISTRACIÓN, TOXICIDAD EMBRIO - FETAL Y riesgo TOXICIDAD PULMONAR

Efectos adversos

- **Cardiomiopatía:** La administración de productos de Trastuzumab puede desencadenar generar falla cardíaca clínica y subclínica. La incidencia y severidad fue mayor en pacientes que recibieron Trastuzumab concomitantemente con regímenes de quimioterapia que contenían antraciclina.
Evalúa la función ventricular izquierda en todos los pacientes antes y durante el tratamiento con Ogivri. Descontinúe el tratamiento con Ogivri en los pacientes que estén recibiendo terapia adyuvante y detenga la administración de Ogivri en pacientes con enfermedad metastásica en quienes disminuya la función del ventrículo izquierdo.
- **Reacciones ante la administración y toxicidad pulmonar:** La administración de productos de Trastuzumab puede resultar en reacciones tras la administración serias y fatales, al igual que en toxicidad pulmonar. Los síntomas usualmente se desarrollan durante las primeras 24 horas posteriores a la administración. Descontinuar la infusión de Ogivri en caso de disnea o hipotensión clínicamente significativa. Monitorizar los pacientes hasta que los síntomas se resuelvan completamente. Descontinuar Ogivri en caso de anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de distrés respiratorio.
- **Toxicidad Embrio – Fetal:** la exposición a Trastuzumab durante el embarazo puede desencadenar oligohidramnios, en algunos casos complicados por hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Advierta a las pacientes de estos riesgos y la necesidad de anticoncepción efectiva.

Recomendaciones

Reacciones tras la administración

- Disminuir la tasa de infusión en caso de reacciones leves o moderadas tras la administración
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa
 - Descontinuar Ogivri en casos de reacciones a la administración severas o que amenacen la vida.

Cardiomiopatía

- Evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar la administración de Ogivri y en intervalos regulares durante el tratamiento.
- Detenga la administración de Ogivri por al menos 4 semanas en caso de:
 - Disminución absoluta de la FEVI de $\geq 16\%$ en comparación con los valores previos al tratamiento.
 - FEVI inferior a los límites institucionales normales y disminución de la FEVI $\geq 10\%$ de los valores pretratamiento.
 - Ogivri puede reiniciarse si, entre 4 a 8 semanas, la FEVI retorna a los límites normales y la línea de base absoluta disminuye $\leq 15\%$

- Descontinúe permanentemente Ogivri si existe una disminución persistente de la FEVI (>8 semanas) o si ha tenido que suspender el medicamento en más de 3 ocasiones debido a cardiomiopatía.

Advertencias y precauciones

Cardiomiopatía

Los productos de Trastuzumab pueden causar disfunción del ventrículo cardíaco izquierdo, arrítmicas, hipertensión, falla cardíaca incapacitante, cardiomiopatía y muerte de origen cardíaco. Los productos de Trastuzumab también pueden causar disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

Entre los pacientes que reciben productos derivados del Trastuzumab (ya sea como agente único o en terapia combinada) hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de la disfunción miocárdica sintomática, en comparación con aquellos pacientes que no reciben productos derivados del Trastuzumab. La mayor incidencia absoluta ocurre cuando un producto derivado del Trastuzumab es administrado concomitantemente con antraciclina.

Debe suspenderse la administración de Ogivri si hay una disminución de $\geq 16\%$ en la FEVI en comparación con los valores previos al tratamiento, o si los valores de la FEVI son menores a los límites normales institucionales y hay una disminución de $\geq 10\%$ de la FEVI en comparación con los valores previos al tratamiento.

Aun no se ha determinado el nivel de seguridad tras continuar o reiniciar el tratamiento con Ogivri en pacientes con disfunción ventricular izquierda inducida por los productos derivados del Trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender la administración de Ogivri pueden estar en riesgo elevado de disfunción cardíaca.

Monitoreo cardíaco

Realice una evaluación cardíaca minuciosa, que incluya antecedentes, examen físico y determinación de la FEVI por ecocardiograma o mediante Angiocardiografía de radionúclidos de equilibrio (MUGA scan).

Se recomienda:

- Medición de la FEVI basal inmediatamente antes de iniciar el Ogivri
- Mediciones de la FEVI cada 3 meses hasta que se complete el tratamiento con Ogivri
- Repetir la medición de la FEVI en intervalos de 4 semanas si el Ogivri es suspendido por disfunción del ventrículo cardíaco izquierdo severa.
- Medición de la FEVI cada 6 meses al menos por 2 años después de completar el tratamiento coadyuvante con Ogivri

Reacciones a la administración

Consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos; ocasionalmente pueden presentarse náuseas, emesis, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), cefalea, mareo, disnea, hipotensión, erupciones cutáneas y astenia.

En los reportes post – comercialización, se han descrito reacciones a reacciones a la administración serias, incluso fatales.

Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, fueron usualmente detectadas durante o inmediatamente después de iniciar la infusión del

medicamento. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluyendo empeoramiento progresivo, mejoría inicial seguida de deterioro clínico, o como eventos post – reacción retardados, con un rápido deterioro clínico. Para los eventos fatales, la muerte ocurrió entre horas y días después de una reacción a la administración seria.

Se debe interrumpir la infusión de Ogivri en todos los pacientes que experimenten disnea, hipotensión clínicamente significativa y necesidad de que se lleve a cabo alguna intervención médica (lo cual puede incluir epinefrina, corticoesteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitorizados cuidadosamente hasta que se resuelvan los signos y síntomas. La discontinuación permanente debe ser considerada en todos los pacientes con reacciones severas a la administración.

No existen datos respecto al método más apropiado para identificar los pacientes que tras haber experimentado una reacción a la administración severa, podrían ser tratados de forma segura con productos derivados del Trastuzumab. Previo a la reanudación de la infusión de Trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron reacciones severas fueron premedicados con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Aunque algunos pacientes toleraron las transfusiones con Trastuzumab, otros han tenido reacciones a la infusión severas a pesar de la premedicación.

Toxicidad embrio – fetal

Los productos derivados del Trastuzumab pueden pasar daño al feto cuando se administran en una mujer embarazada. En reportes post – comercialización se ha detectado que el uso de Trastuzumab en mujeres embarazadas puede generar casos de oligohidramnios y secuencias secundarias al oligohidramnios manifestadas como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Debe verificarse que las mujeres con potencial reproductivo no se encuentren embarazadas previo a iniciar la administración de Ogivri.

Debe advertirse a la mujer embarazada y a las mujeres con potencial reproductivo que la exposición al Ogivri durante los siete meses previos a la concepción puede generar lesiones al feto. Finalmente, debe aconsejarse a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 7 meses siguientes a la última dosis de Ogivri.

Toxicidad Pulmonar

Los productos derivados del Trastuzumab pueden generar toxicidad seria y fatal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, efusiones pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Dichos eventos pueden ocurrir como secuelas de las reacciones a la administración.

Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con un compromiso neoplásico de los pulmones que genere disnea en reposo parecen tener toxicidades más severas.

Exacerbación de la neutropenia inducida por la quimioterapia

En los estudios clínicos controlados aleatorizados, las incidencias por pacientes de neutropenia y neutropenia febril grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad (NCI-CTC) fueron mayores en pacientes que recibieron Trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresiva en comparación con aquellos que recibieron quimioterapia sola.

La incidencia de muerte por sepsis fue similar entre los pacientes que recibieron Trastuzumab y aquellos que no lo recibieron.

Efectos adversos (frecuencia)

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos derivados del Trastuzumab como terapia adyuvante en los contextos de cáncer de mama metastásico son: fiebre, náuseas, emesis, reacciones a la administración, diarrea, infecciones, incremento en la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupciones cutáneas. Neutropenia, anemia y mialgias.

Las reacciones adversas que requieren interrupción o discontinuación de productos del tratamiento con productos del Trastuzumab incluyen la falla cardíaca congestiva, disminución significativa en la función del ventrículo cardíaco izquierdo, reacciones a la administración severas y toxicidad pulmonar.

Interacciones

Los pacientes que recibieron antraciclinas después de suspender la administración de productos derivados del Trastuzumab pueden tener un riesgo incrementado de disfunción cardíaca debido al largo período de eliminación del Trastuzumab. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclinas por al menos 7 meses después de suspender la administración de productos derivados del Trastuzumab.

Si las antraciclinas son usadas, la función cardíaca de los pacientes debe ser monitorizada cuidadosamente.

En el contexto de cáncer metastásico gástrico, las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) incrementaron en pacientes que recibían productos de Trastuzumab en comparación con pacientes que recibían quimioterapia sola fueron la neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones de la vía aérea alta, fiebre, trombocitopenia, inflamación de las mucosas, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que resultan de la discontinuación de los productos de Trastuzumab en la ausencia de progresión de la enfermedad, fueron las infecciones, diarrea y neutropenia febril.

BEVACIZUMAB

- Eventos adversos (frecuencia y severidad)
- Precauciones

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a los productos derivados del ovario de Hámster Chino o a alguno de los anticuerpos recombinantes humanos o humanizados
- Embarazo

Interacciones

- *Efectos de los agentes antineoplásicos en la farmacocinética del Bevacizumab:* no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes posterior a la coadministración de quimioterapia y Bevacizumab. Tampoco se encontraron diferencias clínicas ni estadísticamente significativas en el aclaramiento de Bevacizumab en pacientes recibiendo monoterapia con Bevacizumab comparados con pacientes recibiendo este medicamento en combinación con interferón alfa – 2ª u otras quimioterapias (IFL, 5 – FU/LV, Paraclitaxel carboplatino, Capecitabina, Doxorubicina o Cisplatino/Gemcitabina)
- *Efectos del Bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos:*

- resultados de un estudio de las interacciones medicamento – medicamento no demostró efecto significativo del Bevacizumab en la farmacocinética del Irinotecano ni en su metabolito activo SN38. la Oxaliplatina.
- Resultados de un ensayo en pacientes con cáncer metastásico colorectal no mostró efectos significativos del Bevacizumab en la farmacocinética del Oxiliplatino, como se determinó al realizar medida de del platino total y libre
- Resultados de un ensayo en paciente con cáncer renal no mostró efectos significativos del Bevacizumab en la farmacocinética del interferón alfa – 2ª.
- El potencial efecto del bevacizumab en la farmacocinética del Cisplatino y la Gemcitabina se investigó en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. El ensayo no mostró efectos significativos del Bevacizumab en la farmacocinética del Cisplatino. Debido a la elevada variabilidad inter – paciente y la muestra limitada, os resultaos del ensayo no permiten afirmar conclusiones sobre el impacto del Bevacizumab en la farmacocinética de la Gemcitabina
- *Combinación del Bevacizumaby el Sunitinib maleato:* en dos ensayos clínicos de cáncer metastásico de células renales, se reportaron casos de anemia hemolítica migroangiopática (MHA) en 7 de 19 pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con Sunitinib maleato. La MHA es un desorden hemolítico en el que puede se puede presentar fragmentación celular, anemia y trombocitopenia. Adicionalmente, hipertension (incluyendo la crisis hipertensiva, elevación de la creatinina y síntomas neurológicos reversibles. Todos estos efectos revirtieron despues de descontinuar Bevacizumab y Sunitinib maleato.
- *Radioterapia:* no se ha establecido la seguridad de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.
- *Anticuerpos monoclonales EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia con Bevacizumab:* no se han realizado estudios. Los anticuerpos monoclonales EGFR no deben administrarse el tratamiento de mCRC en combinación con Bevacizumab., Recientes resultados de ensayos clínicos en fase III (PACCE y CAIRO – 2) realizados ren pacientes con cáncer colorectal metastásico sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales anti – EGFR (Panitumumab y Cetuximab) en combinación con Bevacizumab más la quimioterapia, puede asociarse a una disminución de PFS y/o OS, así como con incremento de la toxicidad.

Advertencias y precauciones (efectos adversos por severidad)

- Perforaciones gastrointestinales: los pacientes pueden tener un riesgo aumentado para desarrollar perforaciones gastrointestinales y perforaciones de vesícula biliar con el tratamiento con BEVZ92. Los procesos de inflamación intraabdominal pueden ser un factor de riesgo para perforación gastrointestinal en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, por lo que se debe tener precaución cuando se trate estos pacientes. La terapia debe ser permanentemente descontinuada en pacientes que desarrollan perforación gastrointestinal.
- *Fistulas:* los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar fistulas cuando son tratados con BEVZ92. Debe descontinarse permanentemente el tratamiento en pacientes con fistula traqueoesofágica o cualquier fistula grado 4. La información disponible sobre si continuar el uso de BEVZ92 en pacientes con otros tipos de Fístula es limitada. En caso se otras fistulas internas que no se originen en el tracto gastrointestinal, se puede considerar la descontinuación de BEVZ92.

- *Complicación de la curación de heridas:* BEVZ92 puede alterar negativamente el proceso de curación de heridas. La terapia no debe iniciarse por al menos los siguientes 28 días después de una cirugía o hasta que la herida quirúrgica esté completamente cicatrizada. Se debe suspender el tratamiento en pacientes que experimenten complicación en el proceso de curación de heridas durante la terapia, hasta que la herida esté completamente curada. La terapia debe suspenderse en casos de cirugías electivas.
- *Hipertensión:* un incremento en la incidencia de hipertensión se observó en los pacientes tratados con Bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión parece ser dosis – dependiente. La hipertensión preexistente debe ser controlada adecuadamente previo al inicio del tratamiento con BEVZ92. No hay información sobre los efectos de BEVZ92 en pacientes con hipertensión no controlada al momento de iniciar la terapia. Se recomienda monitorizar la presión sanguínea durante la terapia. En la mayoría de los casos la hipertensión fue controlada adecuadamente usando antihipertensivos estándar apropiados para la situación individual. El uso de diuréticos para manejar la hipertensión no se recomienda en pacientes que reciben quimioterapia basada en Cisplatino BEVZ92 debe ser permanentemente discontinuado si existe hipertensión medicamentosa significativa que no puede ser controlada adecuadamente con la terapia antihipertensiva, o si el paciente desarrolla una crisis o encefalopatía hipertensiva.
- *Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES):* existen reportes raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas consistentes con PRES, un trastorno neurológico raro que puede presentarse entre otras cosas, con estos signos y síntomas: convulsiones, cefalea, alteración de la consciencia alteraciones visuales o ceguera cortical, asociada o no a hipertensión. El diagnóstico de PRES requiere confirmación mediante imágenes del sistema nervioso central, preferiblemente resonancia magnética nuclear. En pacientes que desarrollan PRES, el tratamiento específico de los síntomas incluido el control de la hipertensión es recomendado además de la discontinuación de BEVZ92. No se conoce la seguridad de reiniciar la terapia con BEVZ92 después de haber experimentado previamente PRES.
- *Proteinuria:* los pacientes con historia de hipertensión pueden tener riesgo aumentado de desarrollar proteinuria cuando son tratados con BEVZ92. Existe evidencia que sugiere que todos los grados de proteinuria pueden relacionarse con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante uroanálisis previamente al inicio y durante la terapia. La terapia debe ser discontinuada permanentemente en pacientes que desarrollen proteinuria grado 4 (síndrome nefrótico)
- *Tromboembolismo arterial:* en ensayos clínicos, la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto de miocardio fue elevada en pacientes que recibieron BEVZ92 en combinación con quimioterapia. Los pacientes que reciben Bevacizumab además de la quimioterapia y tienen una historia de tromboembolismo arterial o una edad mayor a 65 años tiene aumento en el riesgo de desarrollar reacciones tromboembólicas arteriales durante la terapia. Debe tenerse precaución cuando se trate a estos pacientes con Bevacizumab. La terapia debe ser permanentemente discontinuada en pacientes que desarrollan reacciones tromboembólicas arteriales.
- *Hemorragia:* Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen un riesgo aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias asociadas al tumor. BEVZ92 debe ser discontinuado permanentemente en pacientes que experimentan sangrado grado 3 o 4 durante la terapia. Pacientes con metástasis de SNC fueron rutinariamente excluidos de los ensayos clínicos con Bevacizumab, basados en las imágenes o los signos y síntomas. Por lo

tanto, no se ha evaluado prospectivamente el riesgo de hemorragia en dichos pacientes; estos deben ser monitorizados en busca de signos y síntomas de hemorragia del SNC y el tratamiento con BEVZ92 debe ser discontinuado en caso de sangrado intracraneal. No hay información del perfil de seguridad de Bevacizumab en pacientes con enfermedades hemorrágicas congénitas, coagulopatías adquiridas o pacientes que reciben dosis completa de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolismo previo al inicio del tratamiento con Bevacizumab; estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en dichos pacientes. Sin embargo, aquellos que desarrollan trombosis venosa mientras reciben la terapia no parecen tener un incremento de la tasa de hemorragias grado 3 o mayor cuando son tratados con dosis completa de Warfarina y bevacizumab concomitantemente.

- *Hemorragia pulmonar /hemoptisis*: los pacientes con cáncer de células palmares no pequeñas tratados con Bevacizumab pueden estar en riesgo de hemorragias pulmonares /hemoptisis fatales. Pacientes con eventos de este tipo recientes (<2,5 ml de sangrado rojo) no deben ser tratados con BEVZ92.
- *Falla cardíaca congestiva*: las reacciones consistentes con falla cardíaca congestiva fueron reportadas en los ensayos clínicos. Los hallazgos varían entre disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a falla cardíaca congestiva sintomática, que requirió tratamiento u hospitalización. Debe tenerse precaución cuando se traten pacientes con BEVZ92 que tengan enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como enfermedad coronaria o falla cardíaca congestiva. La mayoría de los pacientes que experimentaron falla cardíaca congestiva tenían cáncer de mama metastásico y recibieron tratamiento con antraciclinas previo a la radioterapia de la pared torácica o tenían otros factores de riesgo para la falla cardíaca congestiva. En pacientes quienes recibieron tratamiento con antraciclinas y que no las habían recibido previamente, no hubo aumento en la incidencia del grado de falla cardíaca cuando se adicionó Bevacizumab en comparación con los grupos que recibieron solo antraciclinas. La falla cardíaca grado 3 o mayor fueron en cierta forma más frecuentes entre pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia.
- *Neutropenia e infecciones*: se ha observado incremento en las tasas de neutropenia severa, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia (incluidas algunas que fueron fatales) en pacientes tratados con quimioterapias mielotóxicas en combinación con Bevacizumab, este efecto es observado especialmente en combinación con terapias basadas en platino o taxano.
- *Reacciones de hipersensibilidad a la administración*: Los pacientes pueden estar en riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad / administración. Se recomienda la observación cercana del paciente durante y después de la administración de Bevacizumab como se haría en cualquier infusión de una terapia con anticuerpos monoclonales humanizados. Si ocurre una reacción, la infusión debe suspenderse y deben administrarse las terapias médicas apropiadas. No se justifica una premedicación sistemática.
- *Osteonecrosis de la mandíbula*: Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con cáncer tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos intravenosos, para los cuales la osteonecrosis es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administren concomitante o secuencialmente BEVZ92 y bifosfonatos intravenosos. Los procedimientos dentales invasivos también son un factor de riesgo identificado. Se debe considerar un examen dental y una odontología preventiva apropiada antes de comenzar el tratamiento

con BEVZ92. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos, deben evitarse los procedimientos dentales invasivos, si es posible.

- *Uso intravítreal:* BEVZ92 no está indicado para uso intravítreo.
- *Trastornos oculares:* Se han notificado casos individuales y grupos de reacciones adversas oculares graves después del uso intravítreo no aprobado de Bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro epitelial de la capa pigmentada, aumento de la presión intraocular, hemorragias intraoculares como hemorragia vítrea o hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han provocado diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.
- *Efectos sistémicos tras el uso intravítreo.:* Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF circulante después de la terapia intravítrea anti-VEGF. Se han informado reacciones adversas sistémicas que incluyen hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales después de la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF, y existe un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición de VEGF.
- *Insuficiencia ovárica / fertilidad:* Bevacizumab puede afectar la fertilidad femenina, por lo tanto, las estrategias de preservación de la fertilidad deben discutirse con mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con BEVZ92

Efectos adversos (frecuencia)

Muy comunes y comunes

Sistema, clase, órgano	NCI-CTCAE grado 3-5 reacciones (≥ 2% de diferencia entre los brazos del ensayo en al menos un ensayo clínico) (NCI-CTCAE)		Todas las reacciones de grado (≥ 10% de diferencia entre los brazos del ensayo en al menos un ensayo clínico) (NCI- CTCAE v.3)
	Muy común	Común	Muy común
Infecciones e infestaciones de la sepsis.		Sepsis Absceso Infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	Neutropenia febril. Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Anemia	
Trastornos endocrinos			Fallo ovárico
Metabolismo y trastornos de la		Deshidratación.	Anorexia

nutrición.			
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Dolor de cabeza,	disgeusia Dolor de cabeza Disartria
Trastornos oculares			Aumento en las alteraciones oculares y la epífora
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial) trombosis venosa profunda Hemorragias	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolismo pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
Trastornos gastrointestinales	diarrea Náusea Vómitos	Perforación intestinal. Íleo Obstrucción intestinal Trastorno de dolor abdominal gastrointestinal Estomatitis	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo		Debilidad muscular Mialgia Artralgia	Artralgia
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria Infección del tracto urinario	Proteinuria

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargo Inflamación de las mucosas	pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
---	-------------------	--	---

Efectos adversos con reportes post – comercialización

Sistema, clase, órgano	<i>Reacciones (Frecuencia)</i>
Alteraciones del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (raro)
Alteraciones vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que puede manifestarse clínicamente como proteinuria (no conocida) con o sin uso concomitante de sunitinib
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (común)
Alteraciones Gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Alteraciones Hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Alteraciones del sistema Inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la administración (no conocidas); posibles manifestaciones: disnea / dificultad para respirar, enrojecimiento / erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor de pecho, rigidez y náuseas / vómitos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados con BEVZ92, la mayoría de los cuales ocurrieron en pacientes en los que se habían identificado factores de riesgo para osteonecrosis mandibular, en particular la exposición a bifosfonatos intravenosos y / o antecedentes de enfermedad dental que requieren procedimientos dentales invasivos