

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA
ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Aprile 2010

Comunicazione diretta agli Operatori Sanitari sulla correlazione di Avastin® (bevacizumab) e reazioni di ipersensibilità e reazioni da infusione.

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

In breve

L'Agenzia Italiana del Farmaco desidera informarLa in merito ad un importante aggiornamento delle informazioni di sicurezza relative all'uso di AVASTIN (bevacizumab).

- **È stato osservato un rischio di reazioni da infusione/ipersensibilità in un gruppo di pazienti trattati con Avastin pari al 5%.**
- **La premedicazione sistematica non è giustificata.**
- **La maggior parte delle reazioni è da lieve a moderata. Reazioni più severe sono state registrate nello 0,2% dei pazienti.**
- **I pazienti devono essere attentamente monitorati durante e dopo l'infusione di Avastin.**
- **In caso di comparsa di reazioni avverse, l'infusione deve essere sospesa immediatamente e deve essere intrapreso un appropriato trattamento medico.**
- **La decisione di ritrattare i pazienti deve essere basata su scelte individuali e sulla valutazione accurata della severità delle reazioni da infusione/ipersensibilità.**

La comunicazione di queste informazioni è stata approvata dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

Ad oggi Avastin è stato somministrato a più di 500.000 pazienti con tumore.

Nel database aziendale di sicurezza, ADVENT, sono state registrate 273 segnalazioni di casi singoli, che includono dati provenienti dagli studi clinici così come segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse al farmaco. La maggior parte dei casi avevano un fattore di confondimento rappresentato dalla chemioterapia concomitante. Tuttavia, sono stati identificati 7 casi di rechallenge positivo e 2 casi di test cutaneo positivo.

Negli studi clinici condotti le reazioni anafilattiche o di tipo anafilattoide sono state segnalate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Avastin in combinazione a chemioterapia rispetto ai pazienti riceventi la sola chemioterapia. L'incidenza di queste reazioni negli studi clinici di Avastin è stata definita comune (fino al 5% nei pazienti trattati con bevacizumab). Ad oggi, sulla base degli studi clinici, non sono stati riportati casi fatali con evidente associazione causale al trattamento con bevacizumab. Inoltre, nel post-marketing, sono state ricevute segnalazioni che hanno incluso disturbi del sistema immunitario, quali ipersensibilità e reazioni da infusione (frequenza non nota).

Analoghe reazioni anafilattiche, di tipo anafilattoide e da infusione sono state segnalate per molti anticorpi monoclonali somministrati per via endovenosa, sebbene con frequenze diverse, in associazione alle seguenti possibili manifestazioni concomitanti: dispnea / affanno respiratorio, vampate / rossore / rash cutaneo,

ipotesione o ipertensione, desaturazione di ossigeno, dolore toracico, brividi (febrili) e nausea / vomito¹.

Nonostante non siano disponibili dati specifici su Avastin, in generale i pazienti che hanno manifestato reazioni di ipersensibilità/infusione da lievi a moderate (gradi 1 o 2 del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events v 3.0* per le reazioni di ipersensibilità e infusione acuta²), in particolare dopo la prima esposizione, potrebbero tollerare la ri-somministrazione del farmaco ad una velocità di infusione ridotta e con un trattamento a base di antiistaminici e corticosteroidi dopo la completa risoluzione dei sintomi. Il rechallenge è in generale sconsigliato in pazienti che manifestano una reazione iniziale severa (grado 3 o 4).

Alla luce di questi dati, Roche ritiene che ci siano sufficienti evidenze per confermare il ruolo causale di bevacizumab nell'insorgenza di reazioni di ipersensibilità e infusione.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Avastin è stato aggiornato per includere le nuove informazioni di sicurezza sulle reazioni di ipersensibilità e reazioni da infusione, come segue:

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti possono essere a rischio di sviluppare reazioni da infusione/ ipersensibilità. Un'attenta osservazione del paziente durante e dopo la somministrazione di bevacizumab è raccomandata come previsto per qualsiasi infusione di anticorpo monoclonale umanizzato. In caso si presenti una reazione, l'infusione deve essere interrotta e deve essere somministrata la terapia medica appropriata. Una premedicazione sistematica non è giustificata.

4.8 Effetti indesiderati

In alcuni studi clinici sono state riportate reazioni anafilattiche o tipo anafilattoidi più frequenti in pazienti che hanno ricevuto Avastin in associazione a chemioterapia rispetto a quelli con sola chemioterapia. L'incidenza di queste reazioni in alcuni studi clinici di Avastin è comune (fino al 5% dei pazienti trattati con bevacizumab).

Postmarketing

Patologie del sistema immunitario: reazioni di ipersensibilità e reazioni da infusione (non nota); con le seguenti possibili manifestazioni: dispnea/difficoltà respiratoria, vampate/arrossamento/eruzione cutanea, ipotensione o ipertensione, diminuzione della saturazione dell'ossigeno, dolore al torace, rigidità e nausea/vomito.

Come inviare le segnalazioni di sospette reazioni avverse

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa con l'uso di Avastin devono essere inviate al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza mediante la compilazione della scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa

Cordiali Saluti,

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.

¹ Kang PS, Saif MW. Infusion-related and Hypersensitivity Reactions of Monoclonal Antibodies Used to Treat Colorectal cancer – Identification, Prevention and Management

² Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. *The Oncologist* 2007; 12: 601-609. www.theoncologist.com