

## **Aumento na Incidência de casos de insuficiência ovariana em mulheres na pré-menopausa tratadas com Avastin® (bevacizumabe)**

São Paulo, 30 de junho de 2011.

Prezado (a) Doutor (a):

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. gostaria de informá-lo (a) sobre atualização nas informações de segurança no uso de Avastin® (bevacizumabe).

### **Informações gerais**

No estudo fase III para tratamento adjuvante de câncer colo-retal, NSABP C-08, um aumento na incidência de casos de insuficiência ovariana foi observada em mulheres na pré-menopausa tratadas com Avastin® (bevacizumabe) + mFOLFOX6 quando comparada ao uso do esquema mFOLFOX6 sozinho.

Como os processos de angiogênese são necessários para a função cíclica ovariana normal e a inibição da formação de folículos foi observada em modelos animais, o papel causal de bevacizumabe na ocorrência de insuficiência ovariana deve ser considerado possível.

Estratégias para preservação da fertilidade devem ser discutidas com mulheres em idade fértil antes do início do tratamento com Avastin® (bevacizumabe).

### **Detalhes das informações**

Como já foi descrito anteriormente na bula atual do medicamento, estudos em animais demonstraram que bevacizumabe, ou o bloqueio específico do VEGF, resulta em uma inibição reversível da função ovariana dose-dependente, que pode causar evento adverso relacionado à fertilidade feminina.

No estudo fase III NSABP C-08, com mFOLFOX+/- Avastin® (bevacizumabe) como terapia

adjuvante em 2787 pacientes com câncer de cólon, dos quais 1344 eram mulheres, a incidência de insuficiência ovariana (definida como amenorréia por 3 meses ou mais, níveis de FSH  $\geq$ 30 mUI/mL e teste de gravidez,  $\beta$ -HCG sérico, negativo) foi avaliada em 295 mulheres na pré-menopausa.

A incidência de novos casos de insuficiência ovariana (definida como a ausência de insuficiência na randomização, mas com desenvolvimento de falência ovariana durante o tratamento) foi 2.6% no grupo mFOLFOX6 e 39.0% no grupo mFOLFOX6 + Avastin® (bevacizumabe). Neste cenário, a idade não pareceu ser um fator de risco ao desenvolvimento de insuficiência ovariana. Depois da descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi retomada em 86.2% das mulheres avaliadas no grupo mFOLFOX6 + Avastin® (bevacizumabe).

A quimioterapia é um risco conhecido de falência ovariana em pacientes com câncer. Foi relatado em literatura, um intervalo de incidência bastante variável de 17 a 77%.

Tendo em vista os achados do estudo NSABP C-08, a bula de Avastin® (bevacizumabe) foi atualizada conforme será demonstrado a seguir:

#### **4. Contraindicações**

*Fertilidade (veja a seção 'Advertências e Precauções' e 'Reações Adversas')*

*Estudos em animais demonstraram que bevacizumabe pode causar evento adverso relacionado à fertilidade feminina (veja seção 'Toxicidade Reprodutiva' em 'Advertências e Precauções'). No estudo fase III com terapia adjuvante em pacientes com câncer de colon, um subestudo com mulheres na pré-menopausa demonstrou uma elevada incidência de novos casos de insuficiência ovariana no grupo que recebeu bevacizumabe quando comparada ao grupo controle. Depois da descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi recuperada na maioria das pacientes. Efeitos à longo prazo do tratamento com bevacizumabe sobre a fertilidade são desconhecidos.*

#### **5. Advertências e Precauções**

*Insuficiência Ovariana/Fertilidade*

*Avastin® (bevacizumabe) pode comprometer a fertilidade feminina. (veja a seção 'Gravidez' e 'Reações Adversas'). Conseqüentemente, estratégias de prevenção da fertilidade devem*

ser discutidas com as mulheres em idade fértil antes do início do tratamento com Avastin® (bevacizumabe).

## **9. Reações Adversas**

*Insuficiência Ovariana/Fertilidade (veja seções 4 e 5)*

*No estudo fase III NSABP C-08, com mFOLFOX+/- Avastin® (bevacizumabe) como terapia adjuvante em 2787 pacientes com câncer de cólon, dos quais 1344 eram mulheres, a incidência de insuficiência ovariana (definida como amenorréia por 3 meses ou mais, níveis de FSH  $\geq 30$  mUI/mL e teste de gravidez,  $\beta$ -HCG sérico, negativo) foi avaliada em 295 mulheres na pré-menopausa.*

*A incidência de novos casos de insuficiência ovariana foi 2.6% no grupo mFOLFOX6 e 39.0% no grupo mFOLFOX6 + Avastin® (bevacizumabe). Depois da descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi retomada em 86.2% dessas mulheres. Efeitos à longo prazo do tratamento com bevacizumabe sobre a fertilidade são desconhecidos.*

A Roche monitora a segurança de seus medicamentos através de sua área de Farmacovigilância, e você pode nos ajudar neste monitoramento através da notificação de eventos adversos através do **0800-77-20-292** e e-mail: [brasil.farmacovigilancia@roche.com](mailto:brasil.farmacovigilancia@roche.com).

Estamos à sua disposição para qualquer esclarecimento adicional.

Atenciosamente,



Vera Lucia Araujo  
Gerente de Farmacovigilância



Dr. Helano Freitas  
Gerente Médico – Oncologia