### AVASTIN : ses effets indésirables

Le profil de tolérance de Avastin est basé sur des données recueillies, au cours d'études cliniques, menées chez plus de 4 500 patients atteints de différents types de tumeurs malignes qui ont été traités, pour la plupart, par Avastin associé à une chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus graves étaient :

•           Des perforations gastro-intestinales (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

•           Des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

•           Des thromboembolies artérielles (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Dans l'ensemble des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients recevant Avastin étaient : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, et douleur abdominale.

Les analyses des données cliniques de tolérance suggèrent que la survenue d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie lors du traitement par Avastin sont probablement dose dépendantes.

Les effets indésirables mentionnés dans cette rubrique font partie des groupes suivants : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1 /100 - < 1/10), peu fréquent : (≥ 1 /1000 à < 1 /100), rare (≥ 1 /10000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10000).

Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à l'utilisation de Avastin en association à différents protocoles de chimiothérapie dans diverses indications. Ces effets sont survenus soit avec une incidence supérieure d'au moins 2 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 3-5 NCI-CTCAE) soit avec une incidence supérieure d'au moins 10 % par rapport au groupe témoin (réactions de Grade 1-5 NCI-CTCAE), dans au moins l'une des principales études cliniques.

Les effets indésirables mentionnés dans ce tableau font partie des groupes suivants : très fréquents et fréquents. Les effets indésirables sont classés dans le groupe approprié, en fonction de l'incidence la plus élevée observée au cours d'une des principales études cliniques, quelle qu'elle soit. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Certains des effets indésirables sont des réactions fréquemment observées avec une chimiothérapie (par exemple, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire avec la capécitabine et la neuropathie sensitive périphérique avec le paclitaxel ou l'oxaliplatine), toutefois leur exacerbation par Avastin ne peut être exclue.

**Tableau 1 :       Effets indésirables très fréquents et fréquents**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Système organe-classe (SOC)*** | ***Effets de grade 3-5 NCI-CTC***  ***(différence≥ 2 % entre les bras de traitement***  ***dans au moins une étude clinique)* (NCI-CTCAE**  **v.3)** | | ***Effets de tous grades (différence ≥ 10 % entre***  ***les bras de traitement***  ***dans au moins une étude***  ***clinique)* (NCI-CTCAE**  **v.3)** |
| ***Très fréquent*** | ***Fréquent*** | ***Très fréquent*** |
| ***Infections et infestations*** |  | Sepsis  Abcès  Infection |  |
| ***Affections hématologiques et du système lymphatique*** | Neutropénie fébrile  Leucopénie  Thrombopénie  Neutropénie | Anémie |  |
| ***Affections endocriniennes*** |  |  | Insuffisance ovarienne\*\* |
| ***Troubles du***  ***métabolisme et de la***  ***nutrition*** |  | Déshydratation | Anorexie |
| ***Affections du système nerveux*** | Neuropathie sensorielle périphérique | Accident vasculaire  cérébral  Syncope  Somnolence  Céphalées | Dysgueusie  Céphalées  Dysarthrie |
| ***Affections oculaires*** |  |  | Affection oculaire Larmoiement |
| ***Affections cardiaques*** |  | Insuffisance cardiaque congestive Tachycardie supra-ventriculaire |  |
| ***Affections vasculaires*** | Hypertension | Thromboembolie  (artérielle)\*  Thrombose veineuse  profonde  Hémorragie | Hypertension |
| ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*** |  | Embolie pulmonaire Dyspnée Hypoxie Epistaxis | Dyspnée  Épistaxis  Rhinite |
| ***Affections gastrointestinales*** | Diarrhée  Nausées  Vomissements | Perforation intestinale  Iléus  Occlusion intestinale Douleur abdominale Troubles gastrointestinaux Stomatite | Constipation  Stomatite  Rectorragies  Diarrhée |
| ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané*** |  | Syndrome  d'érythrodysesthésie  palmo-plantaire | Dermatite exfoliante  Sécheresse cutanée  Décoloration de la peau |
| ***Affections musculo-squelettiques et systémiques*** |  | Faiblesse musculaire  Myalgie  Arthralgie | Arthralgie |
| ***Affections du rein et des voies urinaires*** |  | Protéinurie Infection urinaire | Protéinurie |
| ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration*** | Asthénie  Fatigue | Douleur  Léthargie  Inflammation  muqueuse | Fièvre  Asthénie  Douleur  Inflammation muqueuse |

\* Effets thromboemboliques artériels poolés incluant : les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels. Données non ajustées pour les différentes durées de traitement.

\*\* Basé sur une sous-étude de l'essai NSABP C-08 avec 295 patients.

*Informations supplémentaires sur certains des effets indésirables graves :*

*Perforations gastro-intestinales* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*):

Avastin a été associé à des cas graves de perforations gastro-intestinales.

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1 % dans le cancer du sein métastatique ou le cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, jusqu'à 2,0 % dans le cancer du rein métastatique ou dans le cancer de l'ovaire en première ligne de traitement et jusqu'à 2,7% (comprenant des fistules gastro-intestinales et des abcès) dans le cancer colorectal métastatique. Dans environ un tiers des cas de perforations gastro-intestinales graves, l'évolution a été fatale, ce qui représente entre 0,2 et 1 % de l'ensemble des patients traités par Avastin.

Le tableau clinique de ces effets variait en nature et en sévérité, allant de la présence d'air libre observée à la radiographie abdominale sans préparation (ASP), avec résolution spontanée sans traitement, à la perforation intestinale avec abcès abdominal et issue fatale. Dans certains cas, une inflammation intra abdominale sous-jacente était présente, en raison d'un ulcère gastrique, d'une nécrose tumorale, d'une diverticulite ou d'une colite associée à une chimiothérapie.

*Fistule* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*) :

L'utilisation de Avastin a été associée à la survenue de cas graves de fistule dont certains ont conduit au décès.

Au cours d'essais cliniques, des fistules gastro-intestinales ont été rapportées chez jusqu'à 2 % des patients traités pour cancer colorectal métastatique et pour cancer de l'ovaire. Cette fréquence était moindre chez les patients traités pour d'autres types de cancer. D'autres types de fistule, touchant d'autres parties du corps que le tractus gastro-intestinal (ex. : fistule broncho pleurale, urogénitale ou biliaire) ont été peu fréquemment (≥ 0,1 % à < 1 %) rapportées, dans diverses indications. Des fistules ont été également rapportées après la commercialisation de Avastin.

Ces effets ont été rapportés à des périodes diverses du traitement allant d'une semaine à plus de 1 an après l'initiation du traitement par Avastin, la majorité des effets apparaissant dans les 6 premiers mois de traitement.

*Cicatrisation des plaies* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*)

Avastin pouvant altérer la cicatrisation des plaies, les patients qui avaient subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 derniers jours étaient exclus de la participation aux études cliniques de phase III.

Au cours des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique, il n'a pas été observé d'augmentation du risque hémorragique post-opératoire ou de complications de la cicatrisation des plaies, chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure 28 à 60 jours avant l'initiation du traitement par Avastin. Une augmentation de l'incidence des saignements postopératoires ou des complications de la cicatrisation des plaies a été observée dans les 60 jours suivant une intervention chirurgicale majeure chez les patients traités par Avastin au moment de l'intervention chirurgicale. L'incidence variait de 10 % (4/40) à 20 % (3/15).

Des complications graves de la cicatrisation des plaies, incluant des complications anastomotiques, ont été rapportées, dont certaines d'issue fatale.

Au cours des essais cliniques dans le cancer du sein métastatique ou en rechute locale, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,1 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 0,9 % des patients dans les bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

Au cours des essais cliniques dans le cancer de l'ovaire, des complications de la cicatrisation des plaies de Grade 3-5 ont été observées avec une incidence allant jusqu'à 1,2 % des patientes dans le bras bevacizumab par rapport à 0,1 % des patientes dans le bras contrôle (NCI-CTCAE v.3).

*Hypertension artérielle* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*)

Dans les études cliniques, une augmentation de l'incidence de l'hypertension artérielle (tous grades) a été observée jusqu'à 42,1 % des patients traités par Avastin comparé à 14 % des patients du groupe témoin. Une hypertension artérielle de Grade 3 et 4 (nécessitant un traitement anti-hypertenseur oral) est survenue chez 0,4 % à 17,9 % des patients recevant Avastin. Une hypertension artérielle de Grade 4 (crise hypertensive) est survenue jusqu'à 1,0 % des patients traités par Avastin + chimiothérapie comparé à un maximum de 0,2 % des patients traités par la même chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3).

L'hypertension artérielle a généralement été bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation.

De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés, dont certains ont été fatals.

Il n'y a pas eu de corrélation entre le risque d'hypertension artérielle lié à l'utilisation de Avastin et les caractéristiques des patients à l'inclusion, une maladie sous-jacente ou un traitement concomitant.

*Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*)

Il a été rarement rapporté que des patients traités par Avastin développent des signes et symptômes compatibles avec un SEPR, un trouble neurologique rare. Sa survenue peut inclure des attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée. Le tableau clinique d'un SEPR est souvent non spécifique et par conséquent le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence une IRM.

Chez les patients qui développent un SEPR, outre l'arrêt de Avastin, une reconnaissance précoce des symptômes avec un traitement rapide des symptômes spécifiques, incluant le contrôle de l'hypertension (si associé à une hypertension artérielle sévère non contrôlée), est recommandée. Les symptômes, habituellement, se dissipent ou s'améliorent dans les jours suivant l'arrêt du traitement, bien que certains patients ont développé quelques séquelles neurologiques. Les conséquences en terme de tolérance d'une reprise du traitement par Avastin chez les patients ayant préalablement développé un SEPR ne sont pas connues.

Au cours des essais cliniques, 8 cas de SEPR ont été rapportés. Deux des huit cas n'avaient pas eu de confirmation radiologique par IRM.

*Protéinurie* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*)

Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez 0,7 à 38 % des patients traités par Avastin.

La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique, cette protéinurie étant de grade 1 dans la majorité des cas (NCI-CTCAE v.3). Une protéinurie de Grade 3 a été rapportée chez jusqu'à 8,1%des patients traités. Une protéinurie de Grade 4 (syndrome néphrotique) a été observée jusqu'à 1,4 % des patients traités. La protéinurie observée dans les essais cliniques n'a pas été associée à un dysfonctionnement rénal et a rarement justifié un arrêt définitif du traitement. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration du traitement par Avastin. Dans la plupart des études cliniques, une protéinurie ≥ 2 g/24 h a conduit à suspendre le traitement par Avastin jusqu'au retour à des valeurs < 2 g/24 h.

*Hémorragies* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*) *:*

Dans les essais cliniques, toutes indications confondues, l'incidence globale des effets hémorragiques de Grade 3-5 selon les critères NCI-CTCAE v.3 a été de 0,4 à 6,5 % des patients traités par Avastin comparé à un maximum de 2,9 % dans le groupe témoin sous chimiothérapie.

Les effets hémorragiques qui ont été observés au cours des essais cliniques étaient essentiellement des hémorragies associées à la tumeur (voir ci-dessous) et des saignements cutanéo-muqueux mineurs (ex : épistaxis).

*Hémorragie associée à la tumeur* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*) :

Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives, ont été observées principalement dans les études menées chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les facteurs de risque possibles incluent les histologies de type épidermoïde, un traitement par produit antirhumatismal/anti-inflammatoire, un traitement anticoagulant, une radiothérapie préalable, un traitement par Avastin, des antécédents d'athérosclérose, une localisation centrale de la tumeur et une cavitation de la tumeur avant ou au cours du traitement. Les seules variables ayant été corrélées de façon statistiquement significative à ces hémorragies ont été le traitement par Avastin et l'histologie de type épidermoïde. Les patients atteints d'un CBNPC d'histologie épidermoïde connue ou mixte à prédominance épidermoïde, ont été exclus des études de phase III ultérieures, alors que les patients atteints d'une tumeur de type histologique inconnu étaient inclus.

Chez les patients atteints de CBNPC, à l'exclusion de ceux ayant une histologie épidermoïde prédominante, les effets indésirables de tous grades ont été observés avec une fréquence allant jusqu'à 9 % chez les patients traités par Avastin plus chimiothérapie, comparé à 5 % chez les patients traités par chimiothérapie seule. Les effets de Grade 3-5 ont été observés jusqu'à 2,3 % des patients traités par Avastin plus chimiothérapie comparés à < 1 % chez ceux traités par chimiothérapie seule (NCI-CTCAE v.3). Des hémorragies pulmonaires/hémoptysies majeures ou massives peuvent survenir de manière soudaine : jusqu'à deux tiers des hémorragies pulmonaires graves ont été fatales.

Des cas d'hémorragie gastro-intestinale, notamment rectorragies et méléna, ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal et ont été considérés comme des hémorragies associées à la tumeur.

Une hémorragie associée à la tumeur (y compris des cas d'hémorragies du système nerveux central (SNC) chez des patients atteints de métastases du SNC) a également été observée dans de rares cas, dans d'autres types de tumeurs et dans d'autres localisations (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*).

L'incidence des hémorragies du SNC chez les patients traités par bevacizumab et présentant des métastases non traitées du SNC n'a pas été évaluée de manière prospective au cours d'études cliniques randomisées. Dans une analyse exploratoire rétrospective, portant sur les résultats finaux de 13 études cliniques randomisées menées dans différents types de tumeurs, 3 patients sur 91 (3,3 %), traités par bevacizumab et atteints de métastases cérébrales ont présenté une hémorragie du SNC (toutes de Grade 4), comparé à 1 patient (Grade 5) sur 96 (1 %), non traité par bevacizumab. Dans deux études ultérieures menées chez des patients présentant des métastases cérébrales traitées (incluant environ 800 patients), au moment de l'analyse intermédiaire de tolérance, 1 patient sur 83 (1,2 %), traité par bevacizumab, a présenté une hémorragie du SNC de Grade 2 (NCI-CTCAE v.3).

Dans tous les essais cliniques, une hémorragie cutanéo-muqueuse a été observée jusqu'à 50 % des patients traités par Avastin. Il s'agissait la plupart du temps d'épistaxis de Grade 1 selon les critères du NCI-CTCAE v.3 d'une durée de moins de 5 minutes, disparaissant sans traitement et qui ne justifiaient pas de modifications du traitement par Avastin. Les données cliniques de pharmacovigilance suggèrent que l'incidence des hémorragies cutanéo-muqueuses (ex : épistaxis) serait dose dépendante.

Des effets moins fréquents à type de saignements mineurs cutanéo-muqueux ont également été rapportés dans d'autres localisations telles que des saignements gingivaux ou vaginaux.

*Thromboembolies* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*) :

*Thromboembolies artérielles :* Une augmentation de l'incidence des effets thromboemboliques artériels a été observée chez les patients traités par Avastin, toutes indications confondues, incluant les accidents vasculaires cérébraux, les infarctus du myocarde, les accidents ischémiques transitoires et les autres effets thromboemboliques artériels.

Dans des essais cliniques, l'incidence globale des effets thromboemboliques artériels allait jusqu'à 3,8 % dans les groupes contenant Avastin comparé à 1,7 % maximum dans les groupes témoins avec chimiothérapie. L'issue de ces évènements a été fatale chez 0,8 % des patients recevant Avastin comparé à 0,5 % de ceux recevant une chimiothérapie seule. Les accidents vasculaires cérébraux (dont les accidents ischémiques transitoires) ont été rapportés jusqu'à 2,3 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,5 % des patients traités par une chimiothérapie seule. Des infarctus du myocarde ont été rapportés chez 1,4 % des patients traités par Avastin associé à une chimiothérapie comparé à 0,7 % des patients traités par une chimiothérapie seule.

Les patients atteints d'un cancer colorectal chez lesquels un traitement par irinotécan n'était pas indiqué ont été inclus dans l'essai clinique AVF2192g, évaluant Avastin en association au 5-fluorouracile en bolus/acide folinique. Dans cette étude, des effets thromboemboliques artériels ont été observés chez 11 % (11/100) des patients du groupe Avastin comparé à 5,8 % (6/104) des patients du groupe chimiothérapie seule.

*Thromboembolies veineuses :* L'incidence des effets thromboemboliques veineux lors des essais cliniques a été comparable entre les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie et ceux du groupe témoin recevant la même chimiothérapie seule. Ces effets ont inclus des cas de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire et de thrombophlébite.

Au cours des essais cliniques toutes indications confondues, l'incidence globale des effets thromboemboliques veineux était de 2,8 % à 17,3 % des patients traités par Avastin comparé à 3,2 % à 15,6 % des patients des groupes témoins.

Des effets thromboemboliques veineux de Grade 3-5 (NCI-CTCAE v.3) ont été rapportés chez 7,8 % des patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab, contre 4,9 % des patients traités par chimiothérapie seule.

Les patients ayant des antécédents d'effets thromboemboliques veineux peuvent être exposés à un risque plus élevé de récidive s'ils reçoivent Avastin en association à une chimiothérapie comparé à la chimiothérapie seule.

*Insuffisance cardiaque congestive (ICC)*

Dans les essais cliniques conduits avec Avastin, une insuffisance cardiaque congestive (ICC) a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour, mais principalement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Dans quatre études de phase III (AVF2119g, E2100, BO17708 et AVF3694g) dans le cancer du sein métastatique, une ICC de Grade 3 (NCI-CTCAE v.3) ou plus a été rapportée chez un maximum de 3,5 % des patients traités par Avastin en association à une chimiothérapie comparé à un maximum de 0,9 % dans les groupes témoins. Dans l'étude AVF3694g, chez les patients traités en concomitant par des anthracyclines en association au bevacizumab, les incidences d'ICC de grade 3 ou plus, dans les groupes avec bevacizumab et dans les groupes témoin, étaient similaires à celles observées dans les autres études conduites dans le cancer du sein métastatique : 2,9% dans le groupe anthracycline + bevacizumab et 0% dans le groupe anthracycline + placebo. De plus, dans l'étude AVF3694g, les incidences d'ICC de tout grade étaient similaires entre le groupe anthracycline + Avastin (6,2%) et le groupe anthracycline + placebo (6,0%).

La plupart des patients ayant développé une ICC au cours des études cliniques conduites dans le cancer du sein métastatique ont bénéficié d'une amélioration de leurs symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié.

Dans la majorité des études avec Avastin, les patients ayant une ICC préexistante (grades II à IV de la classification du New York Heart Association (NYHA)) étaient exclus. De ce fait, aucune information n'est disponible quant au risque de manifestations d'ICC dans cette population.

Des antécédents de traitement par anthracycline et/ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une ICC.

Une augmentation de l'incidence d'ICC a été observée dans un essai clinique chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B recevant du bevacizumab en association à une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 300 mg/m². Cette étude clinique de phase III comparait l'association rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP) avec bevacizumab à R-CHOP sans bevacizumab. Alors que l'incidence d'ICC était, dans les deux bras, au-dessus de celle observée précédemment pour le traitement par doxorubicine, le taux était supérieur dans le bras R-CHOP plus bevacizumab. Ces résultats suggèrent qu'un suivi clinique rapproché comprenant des évaluations cardiaques appropriées doit être considéré chez des patients exposés à des doses cumulées de doxorubicine supérieures à 300 mg/m², lorsque associée au bevacizumab.

*Réactions d'hypersensibilité / réactions liées à la perfusion* (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi* et ci-dessous *expérience depuis la commercialisation*)

Lors de certains essais cliniques, des réactions anaphylactiques et de type anaphylactoïdes ont été plus fréquemment rapportées chez les patients recevant Avastin en association à une chimiothérapie que chez ceux traités uniquement par chimiothérapie. L'incidence de ces réactions a été fréquente (jusqu'à 5% de patients traités par bevacizumab) au cours de certains essais cliniques menés avec Avastin.

*Patients âgés*

Dans les essais cliniques randomisés, un âge > 65 ans était associé à un risque accru de développement d'effets thromboemboliques artériels incluant les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les accidents ischémiques transitoires (AIT) et les infarctus du myocarde. Les autres effets indésirables observés avec une fréquence accrue, au cours d'un traitement par Avastin, chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport à un âge < 65 ans étaient des leucopénies et des thrombopénies de Grade 3-4 (NCI-CTCAE v.3), des neutropénies de tous grades, des diarrhées, des nausées, des céphalées et une fatigue (voir rubriques *Mises en garde et précautions d'emploi* et *Effets indésirables* dans *Thromboembolies*). Dans un essai clinique, l'incidence de l'hypertension artérielle de grade ≥ 3 a été deux fois plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans que chez des groupes d'âge plus jeune (<65 ans).

Aucune augmentation de l'incidence des autres effets, dont les perforations gastro-intestinales, les complications de la cicatrisation des plaies, la protéinurie, l'insuffisance cardiaque congestive et les hémorragies, n'a été observée chez les patients âgés (> 65 ans) par rapport à ceux ≤ 65 ans traités par Avastin.

*Population pédiatrique*

La tolérance de Avastin chez les enfants et les adolescents n'a pas été établie.

*Insuffisance ovarienne / Fertilité (voir rubriques Mises en garde et précautions d'emploi et Grossesse et allaitement)*

Dans l'étude NSABP C-08, un essai de phase III avec Avastin utilisé en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du côlon, l'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne, définie par une aménorrhée de 3 mois ou plus, un taux de FSH ≥ 30 mUI/mL et un test de grossesse β-HCG négatif, a été évaluée chez 295 femmes non ménopausées. Des nouveaux cas d'insuffisance ovarienne ont été rapportés chez 2,6% des patients dans le groupe mFOLFOX-6 comparé à 39% dans le groupe mFOLFOX-6 + bevacizumab. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie chez 86,2% des femmes évaluables. Les effets à long-terme d'un traitement par bevacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

*Anomalies des paramètres biologiques :*

Une diminution du nombre des neutrophiles, une diminution du nombre des globules blancs et la présence d'une protéinurie peuvent être associées à un traitement par Avastin.

Dans les études cliniques, les anomalies des paramètres biologiques de Grade 3 et 4 (NCI-CTCAE v.3) suivantes sont survenues chez les patients traités par Avastin avec au minimum 2 % de différence comparé à ceux des groupes témoins : hyperglycémie, diminution de l'hémoglobine, hypokaliémie, hyponatrémie, diminution du nombre de globules blancs, augmentation de l'INR.

Expérience depuis la commercialisation :

**Tableau 2: Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation**

|  |  |
| --- | --- |
| *Système organe-classe (SOC)* | *Effets (fréquence\*)* |
| *Affections du système nerveux* | Encéphalopathie hypertensive (très rare) (voir également rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi* et *Hypertension* rubrique *Effets indésirables*)  Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (rare) (voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi*) |
| *Affections vasculaires* | Microangiopathie thrombotique rénale, qui pourrait se manifester cliniquement par une protéinurie (non connue) avec ou sans l'utilisation concomitante du sunitinib. Pour plus d'informations sur la protéinurie voir rubrique *Mises en garde et précautions d'emploi* et *Protéinurie* rubrique *Effets indésirables* |
| *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* | Perforation de la cloison nasale (non connue) Hypertension pulmonaire (non connue) Dysphonie (fréquent) |
| *Affections hépatobiliaires* | Perforation de la vésicule biliaire (non connue) |
| *Affections gastrointestinales* | Ulcère gastro-intestinal (non connue) |
|  |  |