

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Avastin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bevacizumab 25 mg/ ml. Cada vial contiene bien 100 mg de bevacizumab en 4 ml o bien 400 mg en 16 ml.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido de incoloro a marrón pálido y de transparente a ligeramente opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Avastin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

General

Avastin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

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

La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No administrar como pulso o bolo intravenoso.

En la sección 6.6 se describen las instrucciones para la preparación de las perfusiones de Avastin. Las perfusiones de Avastin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa (ver sección 6.2).

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión 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.

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 la sección 4.4.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Avastin 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 perfusión intravenosa.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

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

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg. Para más información, ver sección 5.1.

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

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

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes: No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes. Avastin no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.3).

Ancianos: No es necesario un ajuste de la dosis en ancianos.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Avastin está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fístulas (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Avastin. En pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fístula de grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Avastin 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 Avastin.

Complicaciones en la cicatrización (ver sección 4.8)

Avastin puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. 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 de Avastin 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.

Hipertensión (ver sección 4.8)

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avastin. 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 Avastin. No existe información del efecto de Avastin 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 Avastin 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 Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR) (ver sección 4.8)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avastin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), 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 SLPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral. En los pacientes que desarrollan SLPR, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Avastin. No se conoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Avastin en pacientes que hayan experimentado previamente el SLPR.

Proteinuria (ver sección 4.8)

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Avastin. Existen datos que sugieren que la proteinuria de grado 1 [*US National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versión 2.0*] puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico).

Tromboembolismo arterial (ver sección 4.8)

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

Los pacientes tratados con Avastin junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos tromboembólicos arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Avastin.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran acontecimientos tromboembólicos arteriales.

Tromboembolismo venoso (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo embolismo pulmonar. El tratamiento con Avastin se debe interrumpir en pacientes con embolismo pulmonar que amenace la vida (grado 4), y los pacientes con \leq grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Hemorragia

El riesgo de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con Avastin no se ha podido evaluar, puesto que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, Avastin no debe ser utilizado en estos pacientes (ver secciones 4.3 y 4.8).

Los pacientes tratados con Avastin tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avastin en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia con Avastin (ver sección 4.8).

No existe información sobre el perfil de seguridad de Avastin 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 Avastin, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos 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 Avastin.

Hemorragia Pulmonar/Hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avastin 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 Avastin.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los síntomas oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. 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, p. ej. enfermedad cardíaca coronaria preexistente o efectos cardiotoxicos de la terapia concomitante.

Se debe tener precaución cuando se trate con Avastin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

Neutropenia (ver sección 4.8)

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la disponibilidad de Avastin con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Avastin en monoterapia no hubo diferencia en el aclaramiento de Avastin en comparación con los pacientes tratados con Avastin en combinación con un régimen de IFL en bolo. El efecto de la administración concomitante de otras quimioterapias sobre el aclaramiento de Avastin no se considera clínicamente significativo.

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de un estudio de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecan y de su metabolito activo SN38.

Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer colorrectal metastásico demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de capecitabina y de sus metabolitos, ni en la farmacocinética de oxaliplatino, lo que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total.

Los resultados de un estudio en pacientes con cáncer renal demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Se investigó el posible efecto de bevacizumab en la farmacocinética de cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de muestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten extraer conclusiones firmes acerca del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos 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 maleato 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 maleato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible en la sección 4.4).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avastin.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre el tratamiento con Avastin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que Avastin inhiba la angiogénesis en el feto, y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avastin está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento.

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 sección 5.3), 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 Avastin.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento con Avastin produzca un aumento de las reacciones adversas que podrían provocar un deterioro de la capacidad intelectual o para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad global de Avastin está basado en los datos de más de 3.500 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avastin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4).
- Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avastin 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 Avastin probablemente sea dosis-dependiente.

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas asociadas con el uso de Avastin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones se han producido en el grupo de Avastin con una frecuencia superior a la del brazo control, al menos con una diferencia del 2% (reacciones NCI-CTC de grado 3-5) o del 10% (reacciones NCI-CTC de grado 1-5), en al menos uno de los ensayos clínicos pivotaes.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pivotaes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia (por ejemplo, el síndrome de eritrodiseestia palmo-plantar con capecitabina y la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino); no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avastin.

Tabla 1: Reacciones Adversas Muy frecuentes y Frecuentes

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	<i>Reacciones NCI-CTC de grado 3-5 (diferencia $\geq 2\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)</i>		<i>Reacciones de Todos los Grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)</i>
	<i>Muy frecuente</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Muy frecuente</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Sepsis Absceso Infección	

<i>Clasificación por Órganos y Sistemas</i>	<i>Reacciones NCI-CTC de grado 3-5 (diferencia $\geq 2\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)</i>		<i>Reacciones de Todos los Grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)</i>
	<i>Muy frecuente</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Muy frecuente</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia	Neutropenia febril Anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Deshidratación	Anorexia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea
<i>Trastornos oculares</i>			Trastorno ocular
<i>Trastornos cardíacos</i>		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Tromboembolismo (arterial)* Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea Náuseas Vómitos	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Dolor abdominal Trastorno gastrointestinal	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Debilidad muscular	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Proteinuria Infección del Tracto Urinario	Proteinuria

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones NCI-CTC de grado 3-5 (diferencia $\geq 2\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)		Reacciones de Todos los Grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia	Pirexia Astenia Dolor

* Agrupación de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales.
Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos en tratamiento

Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4):

Se ha asociado el uso de Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal o fístulas (ver también bajo el epígrafe *Fístulas*).

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforación gastrointestinal con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico, y de hasta un 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Se ha notificado desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de estas reacciones, 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.

Fístulas (ver sección 4.4):

El uso de Avastin se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo acontecimientos con desenlace mortal.

Se han notificado fístulas gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer. En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de otros tipos de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales, urogenitales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

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

Cicatrización de heridas (ver sección 4.4):

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

En los ensayos 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 Avastin 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 Avastin 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).

En el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 en el 1,1% de los pacientes tratados con Avastin + paclitaxel y en ninguno de los pacientes tratados sólo con paclitaxel.

Hipertensión (ver sección 4.4):

En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta un 34% en los pacientes tratados con Avastin comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicación antihipertensiva oral) se produjo en 3,0% al 17,9% de los pacientes tratados con Avastin. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

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 Avastin 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 Avastin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Proteinuria (ver sección 4.4):

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0,7% hasta el 38% de los pacientes tratados con Avastin.

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. Se registró proteinuria de grado 3 en < 3% de los pacientes tratados; sin embargo, en pacientes en tratamiento para el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado se registró en hasta un 7%. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteínas en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver sección 4.4):

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de episodios hemorrágicos de grado 3-5 según la escala NCI-CTC, osciló desde 0,4% hasta 5% en los pacientes tratados con Avastin, comparado con hasta un 2,9% de los pacientes del grupo de quimioterapia control.

Los episodios hemorrágicos observados en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej, epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor (ver sección 4.4):

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, 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 Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM 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% en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con 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 Avastin + quimioterapia comparado con <1% con quimioterapia sola. 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 un caso de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en un paciente con hepatoma con metástasis no detectadas en el SNC (ver sección 4.3) y otro paciente que desarrolló una hemorragia superficial continua a partir de un sarcoma en el muslo con necrosis.

Durante todos los ensayos clínicos, se observó **hemorragia mucocutánea** en el 20% - 40% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTC que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. 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 casos de hemorragias mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo (ver sección 4.4):

Tromboembolismo arterial:

En los pacientes tratados con Avastin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de los acontecimientos tromboembólicos arteriales fue de hasta un 3,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 1,7% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En el ensayo clínico AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecan. En este ensayo se observaron acontecimientos tromboembólicos 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 acontecimientos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Los acontecimientos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

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

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola.

Los pacientes que han sufrido un acontecimiento tromboembólico venoso pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Avastin, 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 dos ensayos fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g y E2100) se observó un aumento de ICC de grado 3 o mayor con Avastin. La ICC se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de estos pacientes.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Avastin, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado 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.

Pacientes Ancianos:

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques

isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Avastin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4; y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años (*Tromboembolismo*, ver secciones 4.4 y 4.8).

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, hipertensión, proteinuria, insuficiencia cardiaca congestiva y hemorragia, en los pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Anomalías 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 Avastin.

En los ensayos clínicos, globalmente, las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 aparecieron en pacientes tratados con Avastin 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).

Experiencia postcomercialización

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización

<i>Clasificación por órganos y sistemas</i>	<i>Reacciones (frecuencia*)</i>
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, clínicamente manifestada como proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información de proteinuria ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)

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

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC07

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.

Efectos farmacodinámicos

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.

Eficacia clínica

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto fueron estudiadas en tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

- **AVF2107g:** Un esquema semanal de irinotecan/5-fluorouracilo en bolo/ácido folínico (IFL) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (régimen de Saltz).
- **AVF0780g:** En combinación con 5-fluorouracilo en bolo/ácido folínico (5-FU/FA) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park).
- **AVF2192g:** En combinación con 5-FU en bolo/FA durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para un tratamiento de primera línea con irinotecan.

Se llevaron a cabo dos ensayos adicionales en primera (NO16966) y segunda línea (E3200) de tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto, con Avastin administrado en combinación con FOLFOX-4 (5FU/LV/Oxaliplatino) y XELOX (Capecitabina/Oxaliplatino) en los siguientes regímenes posológicos:

- NO16966: Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o 5 mg/kg de Avastin cada 2 semanas en combinación con leucovorin + 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).
- E3200: Avastin a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorin y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).

AVF2107g: En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo se estudió Avastin en combinación con IFL como tratamiento en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para ser tratados con IFL + placebo (Brazo 1) o IFL + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas, Brazo 2) (ver Tabla 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU en bolo/FA + Avastin (Brazo 3). Tal y como estaba planificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Brazo 3 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL. Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 59,4 años. En la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de calidad de vida, el 56,6% de los pacientes tenía una puntuación de 0, el 43% tenía un ECOG 1 y el 0,4% un ECOG 2. Previamente, el 15,5% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avastin a IFL dio lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global (ver Tabla 3). El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, género, rendimiento general, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Los resultados de eficacia de Avastin en combinación con quimioterapia IFL se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

	AVF2107g	
	Brazo 1 IFL + Placebo	Brazo 2 IFL + Avastin ^a
Número de Pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de Confianza del 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Razón de riesgos ^b	0,660 Valor de p = 0,00004	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgos	0,54 Valor de p < 0,0001	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
	Valor de p = 0,0036	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Relativo al brazo control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al Brazo 3 (5-FU/FA + Avastin), antes de la interrupción de inclusión de pacientes en este brazo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,8 meses.

AVF2192g: Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con 5-FU/FA como tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento en primera línea con irinotecan. Se aleatorizaron 105 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La adición de Avastin 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FU/FA aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se compara con el tratamiento con 5-FU/FA solo.

AVF0780g: Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó Avastin en combinación con 5-FU/FA para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previas. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 5-FU/FA en bolo o 5-FU/FA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5-FU/FA en bolo + Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5-FU/FA dio lugar a un aumento en la tasa de respuesta objetiva, a la prolongación de la supervivencia libre de progresión y a una tendencia a supervivencia más larga en comparación con 5-FU/FA solo (ver Tabla 4). Estos datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g.

Los datos de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g en los que se investigó Avastin en combinación con 5-FU/FA se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + Placebo	5-FU/FA + Avastin
Número de Pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia global					
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
Intervalo de Confianza del 95%				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Razón de riesgos ^c	-	0,52	1,01		0,79
Valor de p		0,073	0,978		0,16
Supervivencia libre de progresión					
Mediana del tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Razón de riesgos		0,44	0,69		0,5
Valor de p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tasa de respuesta global					
Tasa (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
Intervalo de confianza del 95%	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Valor de p		0,029	0,43		0,055
Duración de la respuesta					
Mediana del tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/kg cada 2 semanas

^b 10 mg/kg cada 2 semanas

^c Relativo al brazo control

NR = No alcanzado

NO16966

Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino IV (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas; o Avastin a una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos brazos (Parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 brazos (Parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble ciego con respecto a Avastin.

Se aleatorizaron aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 brazos de la Parte II del ensayo clínico.

Tabla 5 Regímenes de Tratamiento en el Ensayo NO16966 (CCRM)

	Tratamiento	Dosis Inicial	Esquema
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el Día 1
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorin los Días 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, 600 mg/ m ² IV 22 h	5-fluorouracilo IV en bolo/perfusión, cada uno los Días 1 y 2
	Placebo o Avastin	5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX+ Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el Día 1
	Capecitabina	1000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Avastin	7.5 mg/kg IV 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorin			

La variable principal de eficacia del ensayo fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales:

- i) En la comparación global se demostró la no inferioridad de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.
- ii) En la comparación global se demostró la superioridad de los brazos que contenían Avastin frente a los brazos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de supervivencia libre de progresión (Tabla 6).

Los análisis secundarios de supervivencia libre de progresión, en base a la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con Avastin (los análisis se muestran en la Tabla 6), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

Tabla 6 Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (Población por intención de tratar (ITT), Ensayo NO16966)

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + Placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + Bevacizumab (n=699)	Valor de P
Variable principal			
Mediana de SLP (meses)**	8,0	9,4	0,0023
Razón de riesgos (IC del 97,5%) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Variables secundarias			
Mediana de SLP (durante el tratamiento) (meses)**	7,9	10,4	<0,0001
Razón de riesgos (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (Evaluación de Investigadores)**	49,2%,	46,5%	
Mediana de supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Razón de riesgos (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

* Análisis de supervivencia global en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2007

** Análisis principal en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2006

^a referente al brazo control

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, razón de riesgos (*hazard ratio* HR) = 0,89, IC del 97,5% = [0,73 ; 1,08]; valor de p = 0,1871, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 7,4 frente a 9,3 meses, HR = 0,77, IC del 97,5% = [0,63 ; 0,94]; valor de p = 0,0026.

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la supervivencia global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los tratados con bevacizumab, HR = 0,94, IC del 97,5% = [0,75 ; 1,16]; valor de p = 0,4937, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 19,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84, IC del 97,5% = [0,68 ; 1,04]; valor de p = 0,0698.

ECOG E3200

En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de Avastin a una dosis de 10 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 5 para el Ensayo NO16966.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (de los cuales 292 recibieron FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 y 244 Avastin en monoterapia). La adición de Avastin a FOLFOX-4 dio como resultado una prolongación de la

supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (ver Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de Eficacia del Ensayo E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Número de Pacientes	292	293
Supervivencia Global		
Mediana del tiempo (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confianza del 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Razón de riesgos ^b	0,751 (valor de p = 0,0012)	
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgos	0,518 (valor de p < 0,0001)	
Tasa de Respuesta Objetiva		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor de p < 0,0001)	

a 10 mg/kg cada 2 semanas

b Referente al brazo control

No se observaron diferencias significativas en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron Avastin en monoterapia y los pacientes tratados con FOLFOX-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo de Avastin en monoterapia comparado con el brazo de FOLFOX-4.

En ensayos clínicos aleatorizados no se ha estudiado si tratar nuevamente con Avastin beneficia a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con Avastin.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

El ensayo E2100, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y localmente recidivante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² IV durante 1 hora una vez a la semana, tres semanas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en perfusión IV cada dos semanas). Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se permitió sólo en aquellos casos en que hubiera sido completada al menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo. De los 722 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2-negativos (90%), salvo un pequeño número con estatus HER2-desconocido (8%) o HER2-positivo (2%), que habían sido tratados previamente con trastuzumab o no se consideraron candidatos para trastuzumab. Además, el 65% de los pacientes habían recibido quimioterapia en

adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de taxanos y un 49% con tratamiento previo de antraciclinas. Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo los tratados previamente o con lesiones cerebrales resecaas.

En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en que se requirió la interrupción temprana de la quimioterapia, el tratamiento continuó con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los brazos del ensayo. La variable principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de los investigadores del ensayo de la progresión de la enfermedad. Además, también se realizó una revisión independiente de la variable principal. En la Tabla 8 se recogen los resultados de este ensayo.

Tabla 8 Resultados de eficacia del ensayo E2100:

Supervivencia libre de progresión

	Evaluación de los Investigadores *		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
Valor de p	<0,0001		<0,0001	

Tasas de respuesta (pacientes con enfermedad medible)

	Evaluación de los Investigadores		Evaluación del Comité de Revisión Independiente	
	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/Avastin (n=229)
% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor de p	<0,0001		<0,0001	

* análisis principal

Supervivencia global

	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Avastin (n=368)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,8	26,5
Razón de riesgos (IC del 95%)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos pre-especificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de metástasis, la quimioterapia adyuvante previa y el estatus de los receptores de estrógenos (RE)).

Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)

En los ensayos E4599 y BO1774 se investigaron la seguridad y eficacia de Avastin asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con un tipo histológico sin predominio de células escamosas. En el ensayo E4599 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo BO17704 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada tres semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta. Debido a la corta duración del seguimiento en el ensayo BO17704 no se pueden extraer conclusiones acerca del beneficio en la supervivencia global.

En el ensayo E4599 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Avastin como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con derrame pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC = 6,0; ambos mediante perfusión IV) en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con Avastin a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción prematura de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Avastin + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes para los dos brazos.

Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio, el 32,2% (136/422) de los pacientes recibió entre 7-12 administraciones de Avastin y el 21,1% (89/422) de los pacientes recibió 13 o más administraciones de Avastin.

El objetivo principal fue la duración de supervivencia. En la Tabla 9 se presentan los resultados.

Tabla 9 Resultados de eficacia del ensayo E4599

	Brazo 1	Brazo 2
	Carboplatino/ Paclitaxel	Carboplatino/ Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de Pacientes	444	434
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	10,3	12,3
Razón de riesgos	0,80 (p=0,003) IC del 95% (0,69; 0,93)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,8	6,4
Razón de riesgos	0,65 (p<0,0001) IC del 95% (0,56; 0,76)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	12,9	29,0 (p<0,0001)

En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin en la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma.

En el ensayo BO17704 fase III aleatorizado, doble ciego de Avastin asociado a cisplatino y gemcitabina controlado frente a placebo, cisplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pericárdico o pleural maligno), metastásico o recidivante con un tipo histológico sin predominio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión de 80 mg/m² IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1250 mg/m² IV de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos (CG) o CG en combinación con Avastin a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277 / 296) de los pacientes incluidos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10 Resultados de eficacia del ensayo BO17704

	Cisplatino/Gemcitabina + Placebo	Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 7.5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia Libre de Progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razón de riesgos		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
Tasa de Mejor Respuesta Global ^a	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio

Cáncer de Células Renales avanzado y/o metastásico (CRm)

Avastin en Combinación con Interferón alfa-2a para el Tratamiento en Primera Línea del Cáncer de Células Renales Avanzado y/o Metastásico (BO17705)

Se realizó un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con interferón (IFN) alfa-2a (Roferon[®]) frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS) \geq 70%, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron nefrectomizados por carcinoma primario de células renales. Se administró 10 mg/kg de Avastin cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la

enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MUI tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MUI tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico. En la fecha de corte de datos, se habían notificado 505 casos de progresión, 111 pacientes seguían en tratamiento, 287 lo habían interrumpido (las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas fueron de un 12% con IFN alfa-2a frente a un 28% con IFN alfa-2a + Avastin), y 251 murieron. En 97 pacientes en el brazo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el brazo de Avastin se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI hasta 6 ó 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de IFN alfa-2a no afectó a la eficacia de la combinación de Avastin y IFN alfa-2a, tal y como se demostró por un análisis de subgrupos. Los 131 pacientes en el brazo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 ó 3 MUI durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP libre de eventos) a los 6, 12 y 18 meses del 73, 52 y 21%, respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + IFN alfa-2a. La combinación de Avastin con IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva (Tabla 11). Cuando se realizó el análisis provisional, los resultados de supervivencia global (SG) no eran maduros.

Tabla 11 Resultados de Eficacia del Ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo+ IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia Libre de Progresión		
Mediana de tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos	0,63	
IC del 95%	0,52; 0,75	
	(valor de p < 0,0001)	
Tasa de Respuesta Objetiva (%) en Pacientes con Enfermedad Medible		
n	289	306
Tasa de Respuesta	12,8%	31,4%
	(valor de p < 0,0001)	

^a Interferón alfa-2a 9 MUI 3 veces por semana

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

AVF2938

Se realizó un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó Avastin 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de Avastin en combinación con 150 mg de erlotinib diarios, en pacientes con Carcinoma Renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 53 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con Avastin 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con erlotinib 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable principal de eficacia no mostró diferencia entre el brazo de Avastin + Placebo y el brazo de Avastin + Erlotinib (mediana de SLP 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes en cada brazo mostraron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no

mostró una mejoría en la supervivencia global (SG) (razón de riesgo = 1,764; $p=0,1789$), duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9,1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (razón de riesgo = 1,172; $p = 0,5076$).

AVF0890

Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 116 pacientes para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2 semanas ($n = 39$), 10 mg/kg cada 2 semanas; ($n = 37$), o placebo ($n = 40$). Un análisis provisional demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (razón de riesgo = 2,55; $p<0,001$). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo a la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (razón de riesgo = 1,26; $p=0,053$). Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (TRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10%.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 8 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión IV. El ritmo de perfusión 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.

Absorción

No procede.

Distribución

Según el análisis farmacocinético realizado en una población de 491 pacientes tratados con Avastin semanalmente, cada 2 ó 3 semanas, a dosis entre 1 y 20 mg/kg, el volumen del compartimento central (V_c) fue de 2,92 l. Además, los resultados indican que, tras corregir según el peso corporal, los hombres tenían mayor V_c (+ 22%) que las mujeres.

Metabolismo

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 aclaramiento de bevacizumab fue de 0,231 litros/día. El volumen del compartimento central (V_c) y el aclaramiento se corresponden con una semivida de eliminación inicial de 1,4 días y una semivida de eliminación terminal de alrededor de 20 días. Esta semivida concuerda con la de eliminación final de la IgG humana endógena, que es de 18 a 23 días. En pacientes con niveles bajos de albúmina (≤ 29 g/l) y altos de fosfatasa alcalina (≥ 484 U/l) (ambos marcadores de la gravedad de la enfermedad), el aclaramiento fue aproximadamente un 20% mayor que en pacientes con valores de laboratorio dentro de la media habitual.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Se analizó la farmacocinética poblacional para determinar los efectos de las características demográficas. Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Niños y adolescentes: La farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos resultantes sugieren que el volumen de distribución y el aclaramiento de bevacizumab son comparables a los obtenidos en adultos con tumores sólidos.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado 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 ha estudiado la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos cinomolgos), se observó displasia ósea 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 del 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trehalosa dihidrato
Fosfato sódico
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso entre 2°C y 30°C durante 48 horas una vez diluido con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

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

Para las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapón de goma butílica que contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de concentrado para solución para perfusión.

Vial de un solo uso (vidrio tipo I) con tapón de goma butílica que contiene 400 mg de bevacizumab en 16 ml de concentrado para solución para perfusión.

Envase de 1 vial que contiene 4 ml.

Envase de 1 vial que contiene 16 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano, por lo tanto, se debe tener precaución para asegurar la esterilidad de la disolución preparada.

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas. Extraer la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4–16,5 mg/ml.

Desechar la cantidad no utilizada que quede en el vial debido a que el producto no contiene conservantes. Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/300/001 – vial de 100 mg/4 ml
EU/1/04/300/002 – vial de 400 mg/16 ml

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

12 de Enero de 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

29 de Agosto de 2008