

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Avastin®

Bevacizumab

Agente antineoplásico

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Agente antineoplásico

Código ATC: L01X C07

1.2 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para infusión.

1.3 Vía de administración

Líquido estéril límpido o ligeramente opalescente, incoloro o marrón claro, para infusión intravenosa (i.v.).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF).

Avastin se presenta en viales monodosis de 100 mg y 400 mg, sin conservantes, con 4 ml y 16 ml, respectivamente, de Avastin (25 mg/ml).

Cada vial de Avastin de 100 mg contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de Avastin de 400 mg contiene 400 mg de bevacizumab.

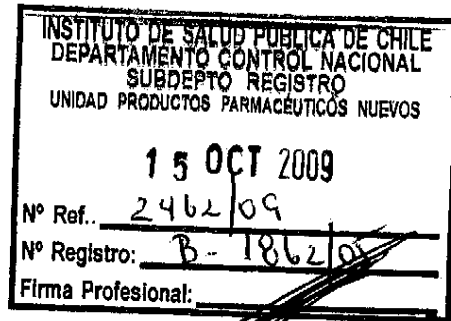
Excipientes: v. 4.1 Lista de excipientes.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Avastin en asociación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas está indicado como tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

Avastin en asociación con quimioterapia basada en ~~taxanos~~ **docetaxel o paclitaxel** está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso irresecable avanzado, metastásico o recurrente.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

Avastin en asociación con interferón (IFN) alfa-2a está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico.

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): glioblastoma

~~Avastin, solo o en combinación con irinotecán, está indicado para el tratamiento de los pacientes con glioblastoma en recidiva.~~

Avastin está indicado como agente único para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva con posterioridad a terapia previa.

2.2 Posología y forma de administración

Instrucciones generales

La preparación de Avastin debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico (v. 4.3 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de acontecimientos adversos. Si es preciso, Avastin debe suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o
7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o
15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

El beneficio clínico en el CMm está demostrado también con una dosis de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Para más detalles, v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia, *Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)*.

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

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin debe administrarse agregado a quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en asociación con quimioterapia basada en platino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión intravenosa.

La dosis recomendada de Avastin en asociación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión intravenosa.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión intravenosa.

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

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): glioblastoma

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas ~~o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas~~, en infusión i.v.

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Niños y adolescentes: No se han establecido la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes.

Ancianos: No es preciso ajustar la dosis en los ancianos.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.3 Contraindicaciones

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- cualquier componente del producto;
- productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Perforación gastrointestinal

El tratamiento con Avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]). El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal.

Fístula (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]).

El tratamiento con Avastin puede elevar el riesgo de fístula (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]).

En pacientes con fístula traqueoesofágica o cualquier tipo de fístula de grado 4 debe suspenderse definitivamente la administración de Avastin. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otras fístulas es limitada. En caso de fístula interna no localizada en el tubo digestivo, se considerará la idoneidad de suspender Avastin.

Hemorragia (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]).

En los pacientes tratados con Avastin está incrementado el riesgo de hemorragia, particularmente de hemorragia asociada al tumor (v. 2.6.1 Hemorragia). La administración de Avastin debe suspenderse definitivamente en los pacientes con hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Pacientes con metástasis del sistema nervioso central (SNC), determinadas por técnicas de imágenes o por signos y síntomas, fueron excluidos sistemáticamente de los estudios clínicos con Avastin. Por consiguiente, el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados (v. apartado 2.6.1 Hemorragia). Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No se ha podido evaluar por completo el riesgo de hemorragia en el SNC en los pacientes con metástasis en el SNC tratados con Avastin, puesto que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Avastin, puesto que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis (v. 2.6 Reacciones adversas)

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal (v. 2.6.1 *Hemorragia*). Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]).

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas] y 2.6.2 Experiencia tras la comercialización).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por imagenología cerebral. En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR (v. también 2.6.2 Experiencia tras la comercialización).

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los tratados sólo con quimioterapia.

El tratamiento con Avastin debe suspenderse de manera definitiva en los pacientes que presenten algún episodio tromboembólico arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa (v. 2.6 Reacciones adversas)

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar. Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con embolia pulmonar potencialmente mortal (grado 4). Si ésta es de grado ≤ 3 , se los vigilará estrechamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva (v. 2.6 Reacciones adversas)

En los estudios clínicos se describieron episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Los síntomas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido anteriormente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC, como coronariopatía preexistente o tratamiento cardiotóxico concomitante.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante o ICC preexistente exige precaución.

Neutrocitopenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutrocitopenia, neutrocitopenia febril o infección con neutrocitopenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada (v. también 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]).

Proteinuria (v. 2.6 Reacciones adversas)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en asociación con quimioterapia que en los que recibieron solo quimioterapia.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue infrecuente en los pacientes tratados con Avastin.

En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Avastin debe suspenderse definitivamente.

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. Ahora bien, no hay indicios de que el tratamiento con Avastin dé lugar a un aumento de acontecimientos adversos que pudieran alterar la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas o bien la capacidad mental.

2.4.3 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

Los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional no han revelado ninguna influencia farmacocinética clínicamente importante de la quimioterapia coadministrada en la disposición de Avastin. No hubo ninguna diferencia en el aclaramiento de Avastin entre los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y los que recibieron este producto en asociación con el régimen **IFL en bolo**. El efecto en Avastin de las otras quimioterapias coadministradas (5-FU-LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina o doxorubicina) se considera carente de importancia clínica.

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los resultados del estudio de interacciones farmacológicas AVF135g han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del irinotecán y de su metabolito activo SN38.

Los resultados del estudio NP18587 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética de la capecitabina y sus metabolitos ni en la farmacocinética del oxaliplatino de acuerdo con los valores de platino libre y platino total.

Los resultados del estudio BO17705 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del IFN alfa-2a.

Los resultados del estudio BO17704 han demostrado que el bevacizumab no ejerce ningún efecto importante en la farmacocinética del cisplatino.

A causa de la variabilidad entre los pacientes y el tamaño de muestra reducido, los resultados del estudio BO17704 no permiten extraer conclusiones en firme sobre el impacto del bevacizumab sobre la farmacocinética de la gemcitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Bevacizumab en asociación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en asociación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que puede presentarse con fragmentación eritrocitaria, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observaron también hipertensión (incluidas crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos adversos revirtieron tras la retirada del bevacizumab y el maleato de sunitinib (v. Hipertensión, Proteinuria, SLPR en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Radioterapia

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del uso concomitante de radioterapia y Avastin.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Se ha puesto de manifiesto que la angiogénesis tiene una importancia crucial para el desarrollo fetal. La inhibición de la angiogénesis tras la administración de Avastin podría conducir a un resultado adverso del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas (v. 3.3.4 Teratogenicidad). Las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria, y Avastin podría inhibir la angiogénesis en el feto. Por consiguiente, Avastin no debe administrarse durante el embarazo. Se recomienda que las mujeres en edad de procrear adopten medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Avastin. Por razones farmacocinéticas, se recomiendan medidas anticonceptivas durante un mínimo de 6 meses tras la última dosis de Avastin.

2.5.2 Lactancia

No se sabe si bevacizumab pasa a la leche materna humana. Considerando que la IgG materna pasa a la leche y que Avastin podría dañar el crecimiento y el desarrollo del recién nacido, se recomendará a las mujeres que suspendan la lactancia durante el tratamiento con Avastin y que no amamenten durante un mínimo de 6 meses tras la última dosis de Avastin.

2.5.3 Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes.

2.5.4 Uso en geriatría

Véase *Tromboembolia arterial* en el apartado 2.4.1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.5.5 Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

2.5.6 Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin predominantemente en asociación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 3.500 pacientes. Acerca de la experiencia adquirida tras la comercialización, v. 2.6.2 Experiencia tras la comercialización. En 3.1.2 Ensayos clínicos/Eficacia se muestran detallados los principales estudios, con el diseño y los resultados fundamentales relativos a la eficacia.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).
- Tromboembolia arterial (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

La tabla 1 recoge las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones. Estas reacciones se produjeron con una diferencia frente al grupo de control de al menos el 2% (reacciones de grado 3-5 según los criterios NCI-CTC) o el 10% (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los estudios clínicos principales. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla corresponden a las categorías "muy frecuentes" ($\geq 10\%$) y "frecuentes" ($\geq 1\% - < 10\%$). Las reacciones adversas se han categorizado en esta tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales en la quimioterapia (por ejemplo: eritrodisestesia palmoplantar con capecitabina o neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino); ahora bien, no cabe excluir la agudización durante el tratamiento con Avastin.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 1: Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

<i>Por órganos y sistemas</i>	<i>Grado 3-5 según los criterios NCI-CTC (≥ 2% de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)</i>		<i>Todos los grados (≥ 10% de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)</i>
	<i>Muy frecuente</i>	<i>Frecuente</i>	<i>Muy frecuente</i>
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Sepsis Absceso Infecciones	
<i>Trastornos de los sistemas hemático o linfático</i>	Neutrocitopenia febril Leucocitopenia Neutrocitopenia Trombocitopenia	Anemia	
<i>Trastornos del metabolismo y 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 Lagrimación aumentada
<i>Trastornos</i>		Insuficiencia	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

<i>cardíacos</i>		cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Tromboembolia (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 Estomatitis	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Síndrome palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Descoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesquelético s, del tejido conjuntivo y óseos</i>		Pérdida de fuerza muscular Mialgia	Artralgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Proteinuria	Proteinuria

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

		Infeción urinaria	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia	Dolor	Pirexia
	Fatiga	Letargia	Astenia
		Inflamación de las mucosas	Dolor
			Inflamación de las mucosas

Más información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

Entre los pacientes tratados con Avastin se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforación gastrointestinal (v. también 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso y de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico o carcinoma de células renales metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva. Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2-1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

La presentación de estos acontecimientos adversos defería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Fístula (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)

Se ha asociado Avastin a casos graves de fístula, en ocasiones con un desenlace fatal.

En los estudios clínicos con Avastin se ha notificado fístula gastrointestinal con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico, pero también con una frecuencia menor en pacientes con otros tipos de cáncer. En casos infrecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo digestivo (por ejemplo: fístula broncopleural, urogenital o biliar) en varias otras indicaciones. Fístulas se han notificado también tras la comercialización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los momentos de aparición durante el tratamiento variaban entre una semana y más de un año tras el comienzo de la administración de Avastin, pero en la mayoría de los casos se hallaban dentro del primer semestre de tratamiento.

Hemorragia

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3-5 NCI-CTC fue del 0,4-5% en los pacientes tratados con Avastin, frente al 0-2,9% en los del grupo de control con quimioterapia. Los episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva se ha observado primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Posibles factores de riesgo son: citología escamosa, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios siguientes se excluyó a los pacientes con CPNM de citología escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología predominantemente escamosa, pero sí se incluyó a los que tenían una histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% si habían recibido Avastin + quimioterapia y del 5% si habían recibido quimioterapia sola. Acontecimientos de grado 3-5 se han registrado en hasta un 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia, frente a < 1% de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace fatal (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del SNC entre los pacientes con metástasis del SNC y los pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab, frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

estudios en marcha en pacientes con metástasis cerebrales tratadas se ha notificado un caso de hemorragia del SNC de grado 2 entre 83 pacientes tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis intermedio de seguridad.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de **hemorragias mucocutáneas** ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)

Se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta el 34% en los pacientes tratados con Avastin, frente hasta un 14% en el grupo de comparación. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 NCI-CTC osciló entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con Avastin. Hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y hasta el 0,2% de los que recibieron solo quimioterapia.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Encefalopatía hipertensiva se ha notificado en muy raras ocasiones, algunas de ellas letales (v. también 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Tromboembolias

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados con Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras tromboembolias arteriales).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En los estudios clínicos, la incidencia global fue de hasta el 3,8% en los grupos de Avastin, frente hasta el 1,7% en los grupos de control con quimioterapia. Desenlace letal se notificó en el 0,8% de los pacientes tratados con Avastin en asociación con quimioterapia, frente al 0,5% en los grupos de quimioterapia sola. Accidentes cerebrovasculares (ataques isquémicos transitorios) se notificaron en hasta el 2,3% de los pacientes que habían recibido Avastin, frente al 0,5% en el grupo de control: infarto de miocardio se registró en el 1,4% con Avastin, frente al 0,7% en el grupo de control.

En un estudio clínico, AVF2192g, se incluyó a pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio, episodios tromboembólicos se registraron en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin, frente al 5,8% (6/14) en el grupo de control con quimioterapia.

- Tromboembolia venosa

En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolia venosa fue del 2,8-17,3% en los grupos de Avastin, frente al 3,2-15,6% en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolia venosa consistieron en trombosis y embolia pulmonar.

Episodios de tromboembolia venosa de grado 3-5 se han descrito en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab, frente hasta un 4,9% de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolia venosa puede correr un riesgo mayor de recidiva si reciben Avastin en asociación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los estudios clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En estudios de fase III (AVF2119g y E2100) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se ha registrado un aumento de la ICC de grado 3 o superior con Avastin. Se ha notificado ICC en hasta un 3,5 % de los pacientes tratados con Avastin, frente a un 0,9% en los grupos de control. En la mayoría de los pacientes se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Cicatrización de heridas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)

Dado que Avastin puede afectar negativamente a la cicatrización de las heridas, se excluyó de los estudios clínicos de fase III a los pacientes sometidos a cirugía mayor dentro de los 28 días previos al comienzo del tratamiento con Avastin.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En ninguno de los estudios clínicos del CCRm aumentó el riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones de la cicatrización en los pacientes sometidos a cirugía mayor entre 28 y 60 días antes de comenzar el tratamiento con Avastin. Se observó un incremento de la incidencia de hemorragia postoperatoria o complicaciones de la cicatrización de la herida dentro de los 60 días siguientes a una intervención quirúrgica mayor cuando el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la operación. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

En estudios del carcinoma de mama localmente recurrente y metastásico se observaron complicaciones de la cicatrización de la herida de grado 3-5 en hasta un 1,1% de las pacientes tratadas con Avastin, frente hasta un 0,9% de las pacientes en los grupos de control.

En el estudio de pacientes con glioblastoma en recidiva (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de la herida (dehiscencia de herida quirúrgica en el sitio de craneotomía y fuga de líquido cefalorraquídeo) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin e irinotecán.

Proteinuria (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)

En los estudios clínicos se ha descrito proteinuria con una tasa entre el 0,7% y el 38% de los pacientes tratados con Avastin. El grado de proteinuria iba de clínicamente asintomática, transitoria, microalbuminuria a síndrome nefrótico. Proteinuria de grado 3 se observó en < 3% de los pacientes tratados, pero en hasta un 7% de los tratados por carcinoma de células renales avanzado o metastásico. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se detectó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los estudios clínicos con Avastin no se asoció a trastornos renales y rara vez obligó a la suspensión permanente del tratamiento con Avastin.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden correr un mayor riesgo de desarrollar proteinuria si reciben Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 podría estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar una prueba de proteinuria antes de empezar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, ante una cantidad de proteínas en orina ≥ 2 g/24 h se retiró Avastin hasta la recuperación a niveles < 2 g/24 h.

Ancianos

En los ensayos clínicos aleatorizados, el riesgo de padecer episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infarto agudo de miocardio) durante el tratamiento con Avastin fue mayor en los pacientes de 65 o más años (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas] bajo *Tromboembolias*). Otras reacciones con una frecuencia elevada observadas en pacientes de más de 65 años fueron leucocitopenia y trombocitopenia de grado 3-4, así como neutrocitopenia de todos los grados, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga.

En los pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin no se observó ningún aumento de la incidencia de otras reacciones (perforación gastrointestinal, complicaciones de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

cicatrización de heridas, hipertensión arterial, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia) en comparación con los de ≤ 65 años tratados con este medicamento.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede acompañarse de un descenso de la cifra de neutrófilos y leucocitos y de proteinuria.

En los estudios clínicos se observaron las siguientes alteraciones de laboratorio de grado 3 y 4 con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin que en los de los grupos de control: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hiperpotasemia, hiponatremia, descenso de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina y la razón normalizada.

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas tras la comercialización

Por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara vez) (v. 2.4 Advertencias y precauciones 2.6.1 Ensayos clínicos [Reacciones adversas]) Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (rara vez) (v. 2.4 Advertencias y precauciones)
Trastornos vasculares, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria (frecuencia desconocida) Para más información sobre la proteinuria, v. 2.4 Advertencias y precauciones, así como <i>Proteinuria</i> en 2.6.1 Ensayos clínicos (Reacciones adversas) <u>Necrosis intestinal, oclusión venosa mesentérica, ulceración anastomótica.</u> Perforación del tabique nasal (no conocido) Hipertensión pulmonar (no conocido) Disfonía (frecuente)
<u>Cuerpo como un todo</u>	<u>Poliserositis</u>

* cuando se especifica, la frecuencia se basa en los datos de los estudios clínicos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

2.7 Sobredosis

La dosis más alta ensayada en el ser humano (20 mg/kg cada 2 semanas, por vía i.v.) se asoció con migraña intensa en varios pacientes.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

Avastin (bevacizumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, que se une selectivamente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y neutraliza su actividad biológica. El bevacizumab contiene regiones de entramado (FR) humanas con regiones de unión al antígeno de un anticuerpo murino humanizado que se une al VEGF. El bevacizumab se produce por tecnología de ADN recombinante, mediante un sistema de expresión celular de mamífero de ovario de hámster chino en un medio nutritivo que contiene el antibiótico gentamicina, y se purifica en un proceso que incluye la inactivación y eliminación vírica. La gentamicina es detectable en el producto final en concentraciones $\leq 0,35$ ppm. El bevacizumab tiene 214 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 149.000 Da.

Avastin inhibe la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 y KDR, en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF reduce la vascularización de los tumores, lo que a su vez inhibe el crecimiento tumoral. La administración de bevacizumab o su anticuerpo murino parental a modelos de xenoinjerto de cáncer en ratones atímicos ("desnudos") se tradujo en una extensa actividad antitumoral en diversos tipos de cáncer humano, incluidos los de colon, mama, páncreas y próstata. La progresión de la enfermedad metastásica quedó inhibida y disminuyó la permeabilidad microvascular.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

En tres estudios clínicos aleatorizados y controlados con tratamiento activo se estudiaron la seguridad y la eficacia de la dosis recomendada de Avastin (5 mg/kg de peso cada dos semanas) en el carcinoma metastásico de colon o recto en asociación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

- **AVF2107g:** una pauta semanal de irinotecán/5-fluorouracilo/leucovorina (ácido folínico) (régimen IFL) en bolo i.v., durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas.
- **AVF0780g:** en asociación con 5-fluorouracilo/leucovorina (5-FU/LV) en bolo i.v. durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- **AVF2192g:** en asociación con 5-fluorouracilo/leucovorina (5-FU/LV) en bolo i.v., durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán.

Se efectuaron otros dos estudios sobre tratamiento de primera línea (NO16966) y de segunda línea (E3200) del carcinoma metastásico de colon o recto, con Avastin administrado en las pautas siguientes, en asociación con FOLFOX-4 (5FU/LV/oxaliplatino) y XELOX (capecitabina/oxaliplatino):

- NO16966: Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg cada 3 semanas, en asociación con capecitabina oral y oxaliplatino i.v. (XELOX), o Avastin en una dosis de 5 mg/kg cada 2 semanas, en asociación con leucovorina + 5-fluorouracilo en bolo i.v., seguido de 5-fluorouracilo en infusión, y oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4).
- E3200: Avastin en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas, en asociación con leucovorina y 5-fluorouracilo en bolo i.v., seguido de 5-fluorouracilo en infusión, y oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4).

AVF2107g

Estudio clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego) y controlado con tratamiento activo para evaluar Avastin en asociación con IFL como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizó a 813 pacientes para recibir IFL + placebo (grupo 1) o IFL + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas, grupo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU/LV en bolo i.v. + Avastin (grupo 3). Como se había especificado previamente, la inclusión en el grupo 3 se suspendió una vez conocida y considerada aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de IFL.

La variable principal de eficacia era la duración de la supervivencia global. La adición de Avastin a IFL se tradujo en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa global de respuesta (v. detalles en tabla 3). El beneficio clínico de Avastin, medido como supervivencia, se observó en todos los subgrupos predefinidos de pacientes, según edad, sexo, estado general, localización del cáncer primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 3 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupo 1 IFL + placebo	Grupo 2 IFL + Avastin ^a
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confianza del 95%	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio (razón de tasas instantánea) ^b	0,660 (valor de p = 0,00004)	
Variable secundaria de valoración: supervivencia sin progresión		
Mediana (meses)	6,2	10,6
Hazard ratio	0,54 (valor de p < 0,00001)	
Tasa global de respuesta	34,8%	44,8% (valor de p = 0,0036)

^a 5 mg/kg cada 2 semanas

^b En comparación con el grupo de control

Entre los 110 pacientes aleatorizados al grupo 3 (5-FU/LV + Avastin) antes de la suspensión de este grupo, la mediana de la supervivencia global era de 18,3 meses, y la mediana de la supervivencia sin progresión de la enfermedad, de 8,8 meses.

AVF2192g

Estudio clínico de fase II, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con tratamiento activo para evaluar Avastin en asociación con 5-FU/leucovorina como tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. En total, 105 pacientes fueron aleatorizados al grupo de 5-FU/LV + placebo y 104 al grupo de 5-FU/LV + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se mantuvieron hasta la progresión de la enfermedad.

La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas al régimen 5-FU/LV se acompañó de un aumento de la tasa de respuesta objetiva, una prolongación significativa de la supervivencia sin progresión y una tendencia a la prolongación de la supervivencia en comparación con la pauta 5-FU/LV sola.

NO16966

Estudio clínico de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento (para el bevacizumab), para evaluar Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg en asociación con capecitabina oral y oxaliplatino i.v. (XELOX), con administración cada 3 semanas, o

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Avastin en una dosis de 5 mg/kg en asociación con leucovorina y oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4), con administración cada 2 semanas. Este estudio constaba de dos partes: una parte inicial desenmascarada con 2 grupos (parte I), en la que se aleatorizó a los pacientes entre dos grupos de tratamiento diferente (XELOX y FOLFOX-4), y una segunda parte de diseño factorial 2 x 2 con 4 grupos (parte II), en la que se aleatorizó a los pacientes entre cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). En la parte II, la asignación de los pacientes fue de doble enmascaramiento con respecto a Avastin.

En la parte II se aleatorizó a aproximadamente 350 pacientes en cada uno de los 4 grupos de estudio.

Tabla 4 Regímenes terapéuticos en el estudio N016966 (CCRM)

	Tratamiento	Dosis inicial	Pauta
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatino	85 mg/m ² i.v. 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Leucovorina (ácido folínico)	200 mg/m ² i.v. 2 h	Leucovorina los días 1 y 2
	5- Fluorouracilo	400 mg/m ² bolo i.v., 600 mg/ m ² i.v. 22 h	5-fluorouracilo bolo i.v./infusión, ambos los días 1 y 2
	Placebo o Avastin	5 mg/kg i.v. 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 sem
XELOX o XELOX+ Avastin	Oxaliplatino	130 mg/m ² i.v.2 h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1.000 mg/m ² oral 2v/d	Capecitabina oral 2v/d durante 2 sem (seguido de 1 sem sin tratamiento)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 sem
5-Fluorouracilo: inyección en bolo intravenoso inmediatamente después de la leucovorina (ácido folínico)			

La variable principal de eficacia en este estudio era la duración de la supervivencia sin progresión de la enfermedad. Los objetivos principales de este estudio eran dos: demostrar la no inferioridad de XELOX respecto de FOLFOX-4 y demostrar que Avastin en asociación con la quimioterapia FOLFOX-4 o XELOX era superior a la quimioterapia sola. Se alcanzaron los dos objetivos coprincipales:

1. La no inferioridad de XELOX respecto de FOLFOX-4 en la comparación global de los grupos quedó demostrada en cuanto a supervivencia sin progresión y supervivencia global en la población seleccionable según protocolo.
2. La superioridad de Avastin respecto de la quimioterapia sola en la comparación global de los grupos quedó demostrada en cuanto a supervivencia sin progresión en la población con intención de tratar (población ITT) (tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los análisis secundarios de la supervivencia sin progresión, basados en la evaluación del Comité Institucional de Revisión y la respuesta basada en el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con Avastin (análisis de subgrupos en la tabla 4), concordante con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis conjunto.

Tabla 5 Resultados clave de la eficacia en el análisis de superioridad (población ITT, estudio NO16966)

Variable de valoración (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n = 699)	valor de p
Variable principal de valoración			
Mediana de SSP**	8,0	9,4	0,0023
Hazard ratio (IC del 97,5%) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
Variables secundarias de valoración			
Mediana de SSP (tratamiento)**	7,9	10,4	<0,0001
Hazard ratio (IC del 97,5%)	0,63 (0,52-0,75)		
Mediana de SSP (comité institucional)**	8,5	11,0	<0,0001
Hazard ratio (IC del 97,5%)	0,70 (0,58-0,83)		
Tasa de respuesta global (evaluación de los investigadores)**	49,2%,	46,5%	
Tasa de respuesta global (comité institucional)**	37,5%	37,5%	
Mediana de la supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Hazard ratio (IC del 97,5%)	0,89 (0,76-1,03)		

* Análisis de la supervivencia global en la fecha de corte clínico 31 de enero de 2007

** Análisis principal en la fecha de corte clínico 31 de enero de 2006

^a En relación con el grupo de control

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ECOG E3200

Estudio de fase III abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, para evaluar Avastin en una dosis de 10 mg/kg en asociación con leucovorina, 5-fluorouracilo en bolo i.v., seguido de 5-fluorouracilo en infusión, y oxaliplatino i.v. (FOLFOX-4), administrado cada 2 semanas a pacientes pretratados (segunda línea) con carcinoma colorrectal avanzado. En los grupos de quimioterapia, el régimen FOLFOX-4 se aplicó con las mismas dosis e igual pauta que las mostradas en la tabla 3 para el estudio NO16966.

La variable principal de la eficacia de este estudio era la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido entre la aleatorización y el fallecimiento por cualquier causa. Se aleatorizó a 829 pacientes (FOLFOX-4: 292; Avastin + FOLFOX-4: 293; Avastin en monoterapia: 244). La adición de Avastin a FOLFOX-4 se tradujo en una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas de la supervivencia sin progresión de la enfermedad y de la tasa de respuesta objetiva (v. tabla 6).

Tabla 6 Resultados relativos a la eficacia del estudio E3200

	<u>E3200</u>	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Número de pacientes	292	293
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confianza del 95%	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Hazard ratio ^b	0,751 (valor de p = 0,0012)	
<u>Supervivencia sin progresión</u>		
Mediana (meses)	4,5	7,5
Hazard ratio	0,518 (valor de p < 0,0001)	
<u>Tasa de respuesta objetiva</u>		
Tasa	8,6 %	22,2 % (valor de p < 0,0001)

^a 10 mg/kg cada 2 semanas

^b En comparación con el grupo de control

No se observó ninguna diferencia significativa en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con FOLFOX-4. La supervivencia sin progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron menores en el grupo de Avastin en monoterapia que en el grupo de FOLFOX-4.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico (CMm)

ECOG E2100

E2100 fue un estudio abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo, en el que se evaluó Avastin en asociación con paclitaxel contra el carcinoma de mama localmente recurrente o metastásico en pacientes que no habían recibido antes quimioterapia por enfermedad localmente recurrente y metastásica. Hormonoterapia previa contra la enfermedad metastásica estaba permitida. La administración adyuvante de taxanos sólo estaba permitida si había concluido al menos 12 meses antes de incorporarse al estudio.

Se aleatorizó a las pacientes para recibir paclitaxel solo (90 mg/m² i.v. en 1 hora, una vez por semana, durante tres o cuatro semanas) o en asociación con Avastin (10 mg/kg en infusión i.v., cada dos semanas). Las pacientes debían continuar con el tratamiento en estudio asignado hasta la progresión de la enfermedad. En los casos en los que las pacientes abandonaron prematuramente la quimioterapia, el tratamiento con Avastin en monoterapia prosiguió hasta la progresión de la enfermedad. La variable principal de valoración era la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de los investigadores. Complementariamente, un comité institucional de revisión evaluó también la variable principal de valoración.

La mayoría (90%) de las 722 pacientes del estudio presentaban negatividad para HER2. En algunas de ellas se desconocía la positividad o negatividad para HER2 (8%) y un pequeño número presentaba positividad (2%). Las pacientes HER2+ habían sido tratadas anteriormente con trastuzumab o no se las consideraba idóneas para recibir trastuzumab. La mayoría (65%) habían recibido quimioterapia adyuvante: un 19% con taxanos y un 49% con antraciclinas. Las características de las pacientes eran similares en ambos grupos de estudio.

Los resultados del estudio se presentan en la tabla 7.

Tabla 7 Resultados relativos a la eficacia en el estudio E2100: pacientes seleccionables

Supervivencia sin progresión				
	Evaluación de los investigadores*		Evaluación del comité institucional	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel + Avastin (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel + Avastin (n = 368)
Mediana de PFS (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Hazard ratio (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 institucional	
	Paclitaxel	Paclitaxel +	Paclitaxel	Paclitaxel +

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	(n = 273)	Avastin (n = 252)	(n = 243)	Avastin (n = 229)
% de 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 (meses)	24,8	26,5
Hazard ratio (IC del 95%)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
Valor de p	0,1374	

BO17708

BO17708 fue un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de Avastin en asociación con docetaxel en comparación con docetaxel + placebo como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de mama HER2- metastásico o localmente recurrente que no habían recibido anteriormente quimioterapia contra su enfermedad metastásica.

Se aleatorizó a las pacientes en la proporción 1:1:1 para recibir uno de los regímenes siguientes:

- placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas
- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas

La administración de docetaxel se limitó a un máximo de 9 ciclos, mientras que la de Avastin y placebo prosiguió hasta la progresión de la enfermedad, el fallecimiento o una toxicidad inaceptable. Las características de la enfermedad y de las pacientes eran similares en los tres grupos.

La variable principal de valoración era la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de los investigadores. Para evaluar las variables principales de la eficacia, se realizaron dos comparaciones:

- Avastin 7,5 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas frente a placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas
- Avastin 15 mg/kg + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas frente a placebo + docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas

Los resultados del estudio se presentan en la tabla 8.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 8 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17708

Supervivencia sin progresión			
	Docetaxel + placebo cada 3 sem (n = 241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 sem (n = 248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 sem (n = 247)
Mediana de SSP (meses)	8,0	8,7	8,8
Hazard ratio en compar. con placebo (IC 95%)		0,79 (0,63–0,98)	0,72 (0,57–0,90)
Valor de p (prueba de rangos log.) en compar. con placebo		0,0318	0,0099
Supervivencia sin progresión (análisis exploratorio)*			
	Docetaxel + placebo cada 3 sem (n = 241)	Docetaxel + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 sem (n = 248)	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 sem (n = 247)
Mediana de SSP (meses)	8,0	8,7	8,8
Hazard ratio en compar. con placebo (IC 95%)		0,69 (0,54–0,89)	0,61 (0,48–0,78)
Valor de p (prueba de rangos log.) en compar. con placebo		0,0035	0,0001
Tasas de respuesta (pacientes con enfermedad medible)			
	Docetaxel	Docetaxel + Avastin 7,5	Docetaxel + Avastin 15 mg/kg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

	+ placebo cada 3 sem (n = 207)	mg/kg cada 3 sem (n = 201)	cada 3 sem (n = 206)
% de pacientes respuesta objetiva	44,4	55,2	63,1
Valor de <i>p</i> en compar. con placebo		0,0295	0,0001

* Análisis estratificado de todos los episodios de progresión y muerte, salvo aquellos en los que se había iniciado un tratamiento no incluido en el protocolo antes de documentar la progresión. Esos pacientes fueron "censurados" por el primer día de tratamiento no incluido en el protocolo.

En el momento del análisis aún no se disponía de datos maduros sobre la supervivencia global, una de las variables secundarias de valoración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

En los estudios E4599 y BO17704 se evaluaron la seguridad y la eficacia de Avastin como tratamiento de primera línea del CPNM no predominantemente escamoso, además de la quimioterapia basada en platino.

E4599 era un estudio clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con tratamiento activo en el que se evaluó Avastin como tratamiento de primera línea del CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente, que no fuera de tipo predominantemente escamoso.

Se aleatorizó a los pacientes para recibir quimioterapia basada en platino (paclitaxel [200 mg/m²] y carboplatino [ABC de 6,0], ambos en infusión i.v.) (PC) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas, hasta 6 ciclos, o PC con Avastin en una dosis de 15 mg/kg en infusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Después de completados seis ciclos de quimioterapia con carboplatino/paclitaxel o tras la suspensión prematura de la quimioterapia, los pacientes del grupo de Avastin + carboplatino/paclitaxel siguieron recibiendo Avastin en monoterapia durante 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad. El total de pacientes aleatorizados entre los dos grupos fue de 878.

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

La variable principal de valoración era la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la tabla 9.

Tabla 9 Resultados relativos a la eficacia en el estudio E4599

	Grupo 1	Grupo 2
	Carboplatino/ paclitaxel	Carboplatino/ paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 sem
<u>Número de pacientes</u>	444	434
<u>Supervivencia global</u>		
Mediana (meses)	10,3	12,3
Hazard ratio		0,80 (p = 0,003) IC 95% (0,69, 0,93)
<u>Supervivencia sin progresión</u>		
Mediana (meses)	4,8	6,4
Hazard ratio		0,65 (p < 0,0001) IC 95% (0,56, 0,76)
<u>Tasa global de respuesta</u>		
Tasa (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

B017704

BO17704 fue un estudio de fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento de Avastin agregado a cisplatino y gemcitabina frente a placebo, cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, metastásico o recurrente que no habían recibido quimioterapia con anterioridad. La variable principal de valoración era la supervivencia sin progresión, y entre las variables secundarias se hallaba la duración de la supervivencia global.

Se aleatorizó a los pacientes para recibir quimioterapia basada en platino (80 mg/m² de cisplatino en infusión i.v. el día 1 y 1.250 mg/m² de gemcitabina en infusión i.v. los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos [CG]) con placebo o CG con Avastin en una dosis de 7,5 mg/kg en infusión i.v. el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos de Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable. Los resultados muestran que el 94% (277/296) de los pacientes seleccionables pasaron a recibir bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de los pacientes (aproximadamente el 62%) pasaron a recibir diversos tratamientos antineoplásicos no especificados en el protocolo, que pueden haber influido en los resultados analíticos de la supervivencia global.

Los resultados relativos a la eficacia se presentan en la tabla 10.

Tabla 10 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17704

	Cisplatino/gemcitabina + placebo	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 sem	Cisplatino/gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 sem
Número de pacientes	347	345	351
<u>Supervivencia sin progresión</u>			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0.0026)	6,5 (p = 0.0301)
Hazard ratio		0,75 [0,62;0,91]	0,82 [0,68;0,98]
<u>Mejor tasa global de respuesta</u> ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
Supervivencia global			
<u>Mediana (meses)</u>	13,1	13,6 (p = 0.4203)	13,4 (p = 0.7613)
Hazard ratio		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

a pacientes con enfermedad mensurable inicialmente

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

B017705

B017705 fue un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento para evaluar la eficacia y la seguridad de Avastin en asociación con IFN alfa-2a (Roferon®-A) frente a IFN alfa-2a solo como tratamiento de primera línea del CRm. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) presentaban CRm de células claras, un índice de Karnofsky (KPS) $\geq 70\%$, ausencia de metástasis del SNC y una función orgánica adecuada. Se administró IFN alfa-2a (3 veces por semana, en la dosis recomendada de 9 MUI) + Avastin (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo hasta la progresión de la enfermedad. Se estratificó a los pacientes por países y según la clasificación de Motzer, y los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a factores pronóstico.

En la fecha de punto de corte para los datos se habían producido 505 episodios de progresión, 111 pacientes seguían en tratamiento, 287 lo habían suspendido (las retiradas del tratamiento en ensayo por acontecimientos adversos eran del 12% con IFN frente al 28% con IFN alfa-2a/Avastin) y 251 habían fallecido. Noventa y siete (97) pacientes del grupo de IFN alfa-2a y 131 del grupo de Avastin redujeron la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI a 6 o 3 MUI tres veces por semana, como se especificaba en el protocolo. La reducción de la dosis de IFN alfa-2a no pareció afectar a la eficacia de la asociación de Avastin e IFN alfa-2a de acuerdo con las tasas de SSP sin acontecimientos adversos, como puso de manifiesto el análisis de un subgrupo. Los 131 pacientes de grupo de Avastin + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a en 6 o 3 MUI durante el estudio tenían tasas de SSP sin acontecimientos adversos del 73%, 52% y 21% a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, frente al 61%, 43% y 17% en la población total tratada con Avastin + IFN alfa-2a. La adición de Avastin a IFN alfa-2a incrementó significativamente la supervivencia sin progresión y la tasa de respuesta objetiva del tumor (v. tabla 11). La tabla 11 recoge la supervivencia sin progresión y la tasa de respuesta objetiva evaluadas por los investigadores. Una evaluación radiológica independiente ha confirmado estos resultados. En el momento del análisis final de la supervivencia sin progresión no había aún datos maduros sobre la supervivencia global. Con la adición de IFN alfa-2a se observó una tendencia hacia una supervivencia global mejor ($p = 0,0670$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 11 Resultados relativos a la eficacia en el estudio BO17705

	BO17705	
	IFN + placebo	IFN + Avastin
Número de pacientes	322	327
<u>Supervivencia sin progresión</u>		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Hazard ratio	0,63 (valor de p < 0,0001)	
<u>Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad mensurable</u>		
n	289	306
Tasa de respuesta	12,8 % 31,4 % (valor de p < 0,0001)	

AVF2938

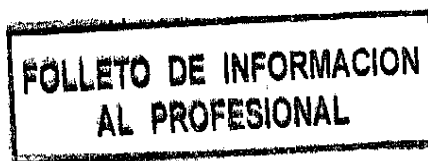
Estudio de fase II aleatorizado y con doble enmascaramiento para evaluar Avastin en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas y la misma dosis de Avastin en asociación con 150 mg diarios de erlotinib en pacientes con CRm de células claras. Se aleatorizó a un total de 104 pacientes en este estudio: 53 al grupo de Avastin en una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas + placebo y 51 al grupo de Avastin en una dosis de 10 mg/kg cada dos semanas + 150 mg diarios de erlotinib. El análisis de la variable principal de valoración no reveló ninguna diferencia entre el grupo de Avastin + placebo y el de Avastin + erlotinib (mediana de PFS: 8,5 meses frente a 9,9). Siete pacientes de cada grupo tuvieron una respuesta objetiva.

Gliomas malignos (grado IV de la OMS): glioblastoma

AVF3708g

La eficacia y la seguridad de Avastin como tratamiento de pacientes con glioblastoma se ha estudiado en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y no comparativo (estudio AVF3708g).

A pacientes con glioblastoma en primera o segunda recidiva tras recibir radioterapia (finalizada al menos 8 semanas antes de la administración de Avastin) y temozolomida se los aleatorizó (1:1) para recibir Avastin (10 mg/kg en infusión i.v. cada 2 semanas) o Avastin + irinotecán (125 mg/m² i.v. o 340 mg/m² i.v. en pacientes tratados con antiepilépticos enzimoinductores cada 2 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad fuera inaceptable. Las variables principales de valoración del estudio eran la supervivencia sin progresión a los 6 meses y la tasa de respuesta objetiva evaluadas por un comité institucional independiente. Otras variables de valoración fueron



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

la duración de la supervivencia sin progresión, la duración de la respuesta y la supervivencia global.

En la tabla 12 se resumen los resultados del estudio.

Tabla 12 Resultados relativos a la eficacia en el estudio AVF3708g

	Avastin	Avastin + irinotecán
Número de pacientes	85	82
Variables principales de valoración		
Supervivencia sin progresión a los 6 meses (IC 97,5%)	42,6% (29,6%, 55,5%)	50,3% (36,8%, 63,9%)
Tasa de respuesta objetiva (IC 97,5%)	28,2% (18,5%, 40,3%)	37,8% (26,5%, 50,8%)
Variables secundarias de valoración		
Supervivencia sin progresión (meses) Mediana (IC 95%)	4,2 (2,9, 5,8)	5,6 (4,4, 6,2)
Duración de la respuesta objetiva (meses) Mediana (IC 95%)	5,6 (3,0, 5,8)	4,3 (4,2, *)
Supervivencia global (meses) Mediana (IC 95%)	9,3 (8,2, *)	8,8 (7,8, *)

La tasa de respuesta objetiva se determinó aplicando los criterios modificados de MacDonald.

* No pudo obtenerse el límite superior del intervalo de confianza.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con diversos tipos de tumores sólidos. Las dosis evaluadas fueron de 0,1-10 mg/kg a la semana en los estudios de fase I; 3-20 mg/kg cada dos o tres semanas en los estudios de fase II; 5 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas en los estudios de fase III. En todos los estudios, bevacizumab se administró en infusión i.v.

Como con otros anticuerpos, la farmacocinética del bevacizumab corresponde a la de un modelo bicompartimental. En el conjunto de los estudios clínicos, la disposición del bevacizumab se caracterizó por un aclaramiento bajo, un volumen reducido del compartimento central (V_c) y una semivida de eliminación larga. Estas características permiten mantener la concentración plasmática deseada de bevacizumab con diversas pautas de administración (por ejemplo: cada 2 o 3 semanas).

En el análisis de farmacocinética poblacional no había ninguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab respecto de la edad (ausencia de correlación entre el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

aclaramiento del bevacizumab y la edad del sujeto [la mediana de edad era de 59 años, con los percentiles 5 y 95 de 37 y 76 años]).

Concentraciones bajas de albúmina y altas de fosfatasa alcalina suelen ser indicativas de la gravedad de la enfermedad y de la masa tumoral. El aclaramiento del bevacizumab era aproximadamente un 20% más alto en los sujetos con cifras bajas de albúmina sérica o en los sujetos con cifras altas de fosfatasa alcalina en comparación con los sujetos típicos con valores medianos de albúmina y/o fosfatasa alcalina.

3.2.1 Distribución

El valor típico de V_c era de 2,66 l y 3,25 l en las mujeres y los hombres, respectivamente, el cual se halla dentro del intervalo de valores descrito para los anticuerpos IgG y otros anticuerpos monoclonales. Tras la corrección por el peso corporal, los sujetos masculinos tenían un V_c mayor (+22%) que los de sexo femenino.

3.2.2 Metabolismo

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en el conejo tras una dosis i.v. única de ^{125}I -bevacizumab mostraba un perfil metabólico similar al esperado para una molécula de IgG nativa sin fijación al VEGF. El metabolismo y la eliminación del bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, sufre sobre todo un catabolismo proteolítico en todo el organismo, incluidas las células endoteliales, y no se basa fundamentalmente en la eliminación por vía renal y hepática. La unión de la IgG a los receptores FcRn tiene como consecuencia la protección frente al metabolismo celular y una semivida terminal larga.

3.2.3 Eliminación

La farmacocinética del bevacizumab es lineal en dosis de 1,5 a 10 mg/kg/semana.

El valor del aclaramiento es, en promedio, de 0,207 y 0,262 l/día en mujeres y hombres, respectivamente. Tras la corrección por el peso corporal, los sujetos masculinos presentaban un aclaramiento del bevacizumab mayor (+26%) que los de sexo femenino. De acuerdo con el modelo bicompartimental, la semivida inicial (α) es de 1,4 días para ambos sexos, y la semivida terminal (β), de 20 días para una mujer típica y de 19 días para un hombre típico.

3.2.4 Farmacocinética en poblaciones especiales

Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional del bevacizumab para evaluar los efectos de las características demográficas. Los resultados no revelaron ninguna diferencia significativa en la farmacocinética del bevacizumab en relación con la edad.

Niños y adolescentes: La farmacocinética del bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos obtenidos apuntan a un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

volumen de distribución y un aclaramiento del bevacizumab comparables a los registrado en adultos con tumores sólidos.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios de la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, toda vez que los riñones no son un órgano importante en el metabolismo y la excreción del bevacizumab.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios de la farmacocinética del bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática, toda vez que el hígado no es un órgano importante en el metabolismo y la excreción del bevacizumab.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinógeno de Avastin.

3.3.2 Mutagenicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutágeno de Avastin.

3.3.3 Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar los efectos de Avastin en la fertilidad. En estudios de toxicidad de dosis múltiples en el macaco de Java no se observó ningún efecto adverso en los órganos de reproducción masculinos.

La inhibición de la función ovárica se caracterizó por un descenso del peso ovárico u uterino y del número de cuerpos lúteos, una reducción de la proliferación endométrica y una inhibición de la maduración folicular en los macacos de Java tratados con Avastin durante 13 o 26 semanas. Las dosis asociadas con este efecto eran ≥ 4 veces la dosis terapéutica humana o estaban ≥ 2 veces por encima de la exposición esperada en el ser humano, de acuerdo con las concentraciones séricas promedio en las monas. En el conejo, la administración de 50 mg/kg de Avastin se tradujo en descensos significativos del peso ovárico. Tanto en los monos como en los conejos, los resultados revertieron tras la suspensión del tratamiento. Es probable que la inhibición de la angiogénesis tras la administración de Avastin tenga un efecto adverso en la fertilidad femenina.

3.3.4 Teratogenicidad

Avastin es embriotóxico y teratógeno en el conejo. Los efectos observados consistían en disminución del peso corporal materno y fetal, incremento del número de resorciones fetales y aumento de la incidencia de alteraciones fetales específicas macroscópicas y esqueléticas. Con todas las dosis ensayadas de 10 a 100 mg/kg se observaron resultados fetales adversos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

3.3.5 Otros efectos

Desarrollo epifisiario:

Avastin se asoció con displasia epifisiaria en estudios de hasta 26 semanas de duración en macacos de Java. La displasia epifisiaria se caracterizaba principalmente por engrosamiento del cartílago de la placa epifisiaria, formación de placa ósea subcondral e inhibición de la invasión vascular de la placa epifisiaria. Este efecto se produjo con dosis $\geq 0,8$ veces la dosis terapéutica humana y niveles de exposición ligeramente inferiores a la exposición clínica esperada en el ser humano, de acuerdo con las concentraciones séricas promedio. Hay que destacar, sin embargo, que la displasia epifisiaria se produjo solamente en animales en crecimiento activo con placas epifisarias abiertas. Dado que Avastin muy probablemente se administrará a pacientes adultos con placas epifisarias cerradas, no es de temer que se produzca displasia epifisiaria en la población clínica.

Cicatrización de heridas:

Se estudiaron en el conejo los efectos de Avastin en la cicatrización circular. La reepitelización de la herida experimentó un retardo en los conejos tras cinco dosis de Avastin (de 2 a 50 mg/kg) a lo largo de un período de dos semanas. Se observó una tendencia hacia una relación dependiente de la dosis. La magnitud del efecto en la cicatrización fue similar al registrado tras la administración de corticosteroides. Una vez suspendido el tratamiento con 2 o 10 mg/kg de Avastin, las heridas se cerraron por completo. La dosis más baja, 2 mg/kg, era equivalente aproximadamente a la dosis clínica propuesta. También se estudió en el conejo un modelo de cicatrización lineal más sensible. Tres dosis de Avastin de entre 0,5 y 2 mg/kg redujeron en función de la dosis y significativamente la fuerza tensil de las heridas, lo que concordaba con una cicatrización retardada. La dosis baja de 0,5 mg/kg era 5 veces menor que la dosis clínica propuesta.

Dados los efectos observados en la cicatrización en el conejo con dosis menores que la dosis clínica propuesta, deberá tenerse en cuenta la capacidad de Avastin para influir adversamente en la cicatrización en el ser humano.

En el macaco de Java, los efectos del Avastin en la cicatrización de una incisión lineal variaban en algo grado y no era evidente una relación entre la dosis y la respuesta.

Función renal:

En macacos de Java normales tratados una o dos veces por semana por espacio de hasta 26 semanas, Avastin no tenía ningún efecto mensurable en la función renal, y tampoco se observó acumulación renal en el conejo tras la administración de dos dosis de hasta 100 mg/kg (aproximadamente 80 veces la dosis clínica propuesta).

Estudios de toxicidad en el conejo con aplicación de modelos de disfunción renal pusieron de manifiesto que Avastin no agudizaba la lesión glomerular renal inducida por albúmina sérica bovina o el daño tubular renal inducido por cisplatino.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Albúmina:

En macacos de Java machos, Avastin administrado en dosis de 10 mg/kg dos veces por semana o de 50 mg/kg una vez por semana durante 26 semanas se asoció con una disminución estadísticamente significativa de la albúmina y del cociente albúmina/globulina y un aumento de la globulina. Estos efectos revertieron una vez terminada la exposición. Dado que los parámetros se mantuvieron dentro del intervalo de valores normal utilizado como referencia para estas variables, los cambios mencionados no se consideraron clínicamente significativos.

Hipertensión arterial:

En el macaco de Java, Avastin en dosis de hasta 50 mg/kg dos veces por semana no afectó a la tensión arterial.

Hemostasis:

En estudios preclínicos de toxicología de hasta 26 semanas de duración en el macaco de Java no se observaron cambios en los parámetros hematológicos o de la coagulación, incluidos el recuento plaquetario, el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activada. Un modelo de hemostasis en el conejo, utilizado para estudiar el efecto del Avastin en la formación de trombos, no reveló diferencias en la velocidad de formación del coágulo u otros parámetros hematológicos en comparación con la administración de los excipientes de Avastin.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Trehalosa dihidrato, fosfato sódico, polisorbato, agua para inyectables.

4.2 Conservación

Avastin no debe utilizarse después de la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Los viales deben conservarse en un refrigerador a 2-8°C.

Manténganse el vial en el envase externo para protegerlo de la luz.

EVÍTESE CONGELAR LOS VIALES. EVÍTESE AGITAR LOS VIALES.

Avastin no contiene ningún conservante antimicrobiano; por ello, es preciso manejar los viales con precaución para asegurar la esterilidad de la solución preparada.

Está demostrada la estabilidad química y física tras la primera apertura durante 48 horas, entre 2°C y 30°C, en solución de cloruro sódico al 0,9%. Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.3 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La infusión de Avastin no debe administrarse ni mezclarse con soluciones glucosadas (v. más abajo "Incompatibilidades").

Avastin no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o embolada (bolo i.v.).

La preparación de Avastin debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico. Extráigase la cantidad necesaria de bevacizumab y dilúyase con solución salina al 0,9% hasta el volumen de administración requerido. La concentración de la solución de bevacizumab final debe mantenerse entre 1,4 mg/ml y 16,5 mg/ml.

Elimínese toda porción no utilizada del vial, ya que este producto no contiene conservantes. Los productos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color.

Incompatibilidades

No se ha descrito ninguna incompatibilidad entre Avastin y las bolsas de cloruro de polivinilo o poliolefina. Tras la dilución con solución glucosada (5%) se ha observado un perfil de degradación de Avastin dependiente de la concentración.

4.4 Presentación

Vial con 400 mg/16 ml	1
Vial con 100 mg/4 ml	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de noviembre de 2008

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza
por Genentech Inc., South San Francisco, California, EE.UU.