

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zirabev 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab*.

Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab.

Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab.

Para consultar las instrucciones de dilución y otras recomendaciones de manipulación, ver sección 6.6.

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

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de 4 ml contiene 3,0 mg de sodio.

Cada vial de 16 ml contiene 12,1 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Zirabev está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer metastásico de colon o recto.

Zirabev está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para obtener más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ver sección 5.1.

Zirabev está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Zirabev en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2, ver sección 5.1

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

Zirabev, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resequeable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ver sección 5.1).

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

Zirabev está indicado, en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) IIIB, IIIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (ver sección 5.1).

Zirabev está indicado, en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial sensible a platino tras primera recaída, carcinoma de la trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Zirabev, en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, de trompa de Falopio o peritoneal primario que no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos y no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF (ver sección 5.1).

Zirabev está indicado, en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán, en pacientes que no puedan recibir terapia con platino, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Zirabev se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Cáncer metastásico de colon o recto (CCRM)

La dosis recomendada de Zirabev 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.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

La dosis recomendada de Zirabev 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.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas en combinación con quimioterapia basada en platino

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

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

En pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con dosis de 7,5 mg/kg y de 15 mg/kg (ver sección 5.1).

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Zirabev y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Zirabev cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Zirabev en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

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

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea: Zirabev se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Zirabev en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino: Zirabev se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Zirabev en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino: Zirabev se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: paclitaxel, topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Zirabev es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. Cuando Zirabev se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1-5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver sección 5.1, ensayo clínico MO22224).

Cáncer de cuello uterino

Zirabev se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Zirabev es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento del cáncer de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cuello uterino y riñón no es relevante.

Forma de administración

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

No se debe administrar como inyección intravenosa rápida o en bolo.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento se debe suspender permanentemente o interrumpir temporalmente como se indica en la sección 4.4.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las perfusiones de Zirabev no se deben administrar ni mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a los productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o

- a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con bevacizumab. En pacientes con cáncer metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intrabdominal puede ser un factor de riesgo para las perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab, y todos los pacientes con perforación GI tenían antecedentes de radiación previa. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento en aquellos pacientes que presenten una perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

Los pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de fistulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI (fistulas gastrointestinales-vaginales). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fistulas GI-vaginales y todos los pacientes con fistulas GI-vaginales tenían antecedentes de radiación previa. La recidiva del cáncer en la zona irradiada previamente es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fistulas GI-vaginales.

Fístulas no GI (ver sección 4.8)

Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar fistulas durante el tratamiento con bevacizumab. Suspender de forma permanente el tratamiento con Zirabev en pacientes con fistula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fistula de grado 4 (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. [CTCAE del NCI], versión 3.0). Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de bevacizumab en pacientes con otro tipo de fistulas.

En los casos de fistula interna que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Zirabev.

Complicaciones de la cicatrización (ver sección 4.8)

Bevacizumab puede dificultar el proceso de cicatrización. Se han notificado complicaciones graves de la cicatrización, incluidas las complicaciones anastomóticas, con un resultado mortal. No se debe iniciar el tratamiento al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que experimenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Se debe interrumpir el tratamiento cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

Se ha notificado raramente fascitis necrosante, incluidos algunos casos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab. Esta afección se suele derivar de las complicaciones de la cicatrización, la perforación gastrointestinal o la formación de fistulas. Se debe interrumpir la administración de Zirabev en aquellos pacientes que presenten fascitis necrosante, y se debe iniciar inmediatamente un tratamiento adecuado.

Hipertensión (ver sección 4.8)

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica indican 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 Zirabev. No existe información sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada al inicio del tratamiento.

Generalmente se recomienda controlar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. No se recomienda el uso de diuréticos para controlar la hipertensión en pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Zirabev si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente presenta crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Zirabev, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SERP) (ver sección 4.8)

Se han notificado pocos casos de pacientes tratados con bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas consistentes con SERP, una enfermedad neurológica rara, que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión. El diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). En los pacientes que presenten SERP, se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Zirabev. Se desconoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Proteinuria (ver sección 4.8)

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de presentar proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab. Existen datos que indican que la proteinuria de todos los grados (criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. [CTCAE del NCI], versión 3.0) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda controlar la proteinuria mediante un análisis de orina con tiras reactivas antes y durante el tratamiento. Se ha observado proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento en pacientes que presenten síndrome nefrótico (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Tromboembolia arterial (ver sección 4.8)

En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IM), fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos que recibieron únicamente quimioterapia.

Los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que tengan antecedentes

de tromboembolia arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de presentar reacciones tromboembólicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con Zirabev.

Se debe suspender permanentemente el tratamiento en los pacientes que presenten reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolia venosa (ver sección 4.8)

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener riesgo de presentar reacciones tromboembólicas venosas, incluida la embolia pulmonar.

Los pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos.

Se debe suspender el tratamiento con Zirabev en pacientes con reacciones tromboembólicas potencialmente mortales (grado 4), incluida la embolia pulmonar (CTCAE del NCI, versión 3.0). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de grado ≤ 3 requieren un estrecho control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Hemorragia

Los pacientes tratados con bevacizumab tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia relacionada con el tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Zirabev en pacientes que presenten hemorragia de grado 3 o 4 durante el tratamiento con Zirabev (CTCAE del NCI, versión 3.0) (ver sección 4.8).

Los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab, sobre la base de las técnicas de imagen o de los signos y síntomas. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC de dichos pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Se debe controlar a los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Zirabev en los casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia antes del inicio del tratamiento con bevacizumab, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que presentaron trombosis venosa durante el tratamiento no manifestaron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina de forma concomitante con bevacizumab (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con bevacizumab 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 se deben tratar con Zirabev.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con la ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, que requirió tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Zirabev a pacientes con enfermedades cardiovasculares clínicamente

significativas, como la enfermedad arterial coronaria preexistente, o con insuficiencia cardíaca congestiva preexistente.

La mayoría de los pacientes que experimentaron ICC tenían cáncer de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia sobre la pared torácica izquierda, o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del ensayo clínico AVF3694g que recibieron tratamiento con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó ningún aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antraciclina + bevacizumab en comparación con el grupo tratado únicamente con antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Esto concuerda con lo observado en pacientes de otros ensayos de cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (CTCAE del NCI, versión 3.0) (ver sección 4.8).

Neutropenia e infecciones (ver sección 4.8)

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril o infección con o sin neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica en combinación con bevacizumab, en comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y CMm, y en combinación con paclitaxel y topotecán en el cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico)/reacciones a la perfusión (ver sección 4.8)

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la perfusión/reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico). Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si se produce una reacción, se debe interrumpir la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis mandibular (ONM) (ver sección 4.8)

Se han notificado casos de ONM en pacientes con cáncer tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Se debe tener precaución cuando se administren simultánea o secuencialmente Zirabev y bifosfonatos por vía intravenosa.

Las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas también se han identificado como un factor de riesgo. Se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva antes de comenzar el tratamiento con Zirabev. En pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar las intervenciones quirúrgicas dentales invasivas, siempre que sea posible.

Uso intravítreo

La formulación de Zirabev no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Trastornos oculares

Se han notificado casos individuales y grupos de acontecimientos adversos oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis

infecciosa, inflamación intraocular, como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular, como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han dado lugar a diversos grados de pérdida visual, incluida la ceguera permanente.

Efectos sistémicos tras el uso intravítreo

Se ha demostrado una reducción de la concentración de VEGF circulante después del tratamiento anti-VEGF intravítreo. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluidas hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer (ver secciones 4.6 y 4.8). Por lo tanto, se deben estudiar estrategias de preservación de la fertilidad con mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Zirabev.

Información sobre excipientes:

Este medicamento contiene 3,0 mg de sodio por vial de 4 ml, equivalente al 0,15% de la ingesta máxima diaria (IDR) de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 12,1 mg de sodio por vial de 16 ml, equivalente al 0,61% de la ingesta máxima diaria (IDR) de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/AF, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa-2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o la quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y malato de sunitinib

En dos ensayos clínicos sobre el cáncer de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de los 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y malato de sunitinib (50 mg al día).

La AHMA 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 (incluida crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la suspensión de bevacizumab y malato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) en la sección 4.4).

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos (ver secciones 4.4 y 4.8)

Se han observado mayores tasas de neutropenia grave, neutropenia febril e infección con o sin neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con terapias basadas en platino o taxanos en el tratamiento del CPNM o CMm.

Radioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de los estudios aleatorizados en fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm indican que el uso de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab y quimioterapia, se relaciona con una disminución de la SLP y/o de la SG y con un aumento de la toxicidad, en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante (y hasta 6 semanas tras finalizar) el tratamiento.

Embarazo

No hay datos de ensayos clínicos relativos al uso de bevacizumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluidas algunas malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que las IgG atraviesan la placenta, se prevé que bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Durante la fase posterior a la comercialización, se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab únicamente o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.8). Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que las IgG maternas se excretan en la leche y que bevacizumab puede perjudicar el crecimiento y el desarrollo del lactante (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad

Estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab puede tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver sección 5.3). Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab que en el grupo de control. La función ovárica se recuperó en la mayoría de las pacientes tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab. Se desconocen los efectos a largo

plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de bevacizumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se han notificado somnolencia y síncope con el uso de bevacizumab (ver tabla 1 en la sección 4.8). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab se basa en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- Hemorragia, incluida la hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4).
- Tromboembolia arterial (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los ensayos clínicos en pacientes que recibían bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica indican que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dependiente de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se han clasificado según las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas relacionadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones organizadas según el sistema de clasificación de órganos MedDRA.

La tabla 1 muestra todas las reacciones adversas clasificadas por frecuencia que se determinó que tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (con al menos una diferencia del 10 % en las reacciones de grado 1-5 en comparación con el grupo de control según los CTCAE del NCI, o al menos una diferencia del 2 % en las reacciones de grado 3-5 en comparación con el grupo de control según los CTCAE del NCI);
- estudios de seguridad posteriores a la autorización;
- notificaciones espontáneas;
- estudios epidemiológicos/ estudios no intervencionistas u observacionales;
- o a través de la evaluación de los casos clínicos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en las reacciones de grado 3-5 en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos según los CTCAE del NCI. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que el TAC considera clínicamente

significativas o graves.

En las tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas observadas en la fase posterior a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia correspondiente en las tablas que figuran a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

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; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Algunos ejemplos son el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, los trastornos de las uñas o la alopecia con paclitaxel y la paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, absceso ^{b,d} , celulitis, infección, infección urinaria		Fascitis necrosante ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^b , trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilización, reacciones a la perfusión ^{a,b,d}		Shock anafiláctico ^{a,d}		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hipomagnesemia, hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , disartria, cefalea, disgeusia	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , tromboembolia (venosa) ^{b,d}	Tromboembolia (arterial) ^{b,d} , hemorragia ^{b,d} , trombosis venosa				Aneurismas y disecciones arteriales, microangiopatía

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		profunda				trombótica renal ^{a,b}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, rinitis, epistaxis, tos	Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{b,d} , embolia pulmonar, hipoxia, disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , perforación del tabique nasal ^a ,
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales ^{d,e} , trastorno gastrointestinal, proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones de la cicatrización ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Fístula ^{b,d} , debilidad muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{a,b} , osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa	Letargo				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas de todos los grados y de grado 3-5, se notificó la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

^a Para más información, consulte la tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la

comercialización”.

^b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una única afección o término preferido del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^c Basado en un subestudio del Proyecto Nacional de Cirugía Adyuvante de Mama e Intestino (NSABP) protocolo C-08 con 295 pacientes.

^d Para obtener información adicional, consulte más adelante la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

^e Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístulas GI-vaginales.

^f Observado solo en la población pediátrica.

Tabla 2. Reacciones adversas graves por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, celulitis, absceso ^{a,b} , infección, infección urinaria				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia ^a , trombocitopenia	Anemia, linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad reacciones a la perfusión ^{a,b,c}		Shock anafiláctico ^{b,c}		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolia arterial ^{a,b} , hemorragia ^{a,b} , tromboembolia (venosa) ^{a,b} , trombosis venosa profunda				Aneurismas y disecciones arteriales, microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/hemoptisis ^{a,b} , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , perforación del tabique nasal ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal	Perforación intestinal, íleo, obstrucción				Perforación gastrointestinal ^{a,b} úlcera gastrointestinal ^c ,

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
		intestinal, fistulas rectovaginales ^{c,d} , trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia				hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones de la cicatrización ^{a,b} , síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fistula ^{a,b} , Mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga	Dolor, letargia, inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en las reacciones de grado 3-5 en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos según los CTCAE del NCI. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que el TAC considera clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no alcanzaron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la fase posterior a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado según los CTCAE del NCI. En consecuencia, estas reacciones clínicamente significativas han sido incluidas en la tabla 2 dentro de la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

^a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una única afección o término preferido del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (por ejemplo, las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, el ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

^b Para obtener información adicional, consulte más adelante la sección “Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas”.

^c Para más información, consulte la tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización”.

^d Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría de fistulas GI-vaginales.

Descripción de las reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fistulas (ver sección 4.4)

El uso de bevacizumab se ha relacionado con casos graves de perforación gastrointestinal.

En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de células no escamosas, de hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, de hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y de hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluida la fistula gastrointestinal y el absceso). En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes, todos con antecedentes de radiación pélvica previa. La presentación de esos acontecimientos varió en tipo y gravedad, desde la visualización de aire libre en la radiografía simple del abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de una úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un 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 bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fistulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9 % en los pacientes del grupo de control, todos con antecedentes de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en los pacientes con recidiva de la enfermedad dentro del campo irradiado previamente (16,7 %) en comparación con los pacientes sin radiación previa y/o sin recidiva dentro del campo irradiado previamente (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 %, respectivamente. Los pacientes que presenten fístulas GI-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y requerir una intervención quirúrgica u ostomía derivativa.

Fístulas no GI (ver sección 4.4)

El uso de bevacizumab se ha relacionado con casos graves de fístulas, incluidas algunas reacciones con desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-0240) se notificó que el 1,8 % de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4 % de los pacientes del grupo de control habían tenido fístulas vaginales, vesicales o del aparato genital femenino no gastrointestinales.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que afectaron a zonas del cuerpo distintas del tracto gastrointestinal (por ejemplo, fístulas broncopleurales y biliares) en varias indicaciones. También se han notificado fístulas durante la fase posterior a la comercialización.

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

Cicatrización (ver sección 4.4)

Debido a que bevacizumab puede tener un efecto adverso en la cicatrización, se excluyeron de los ensayos clínicos en fase III a aquellos pacientes que se habían sometido a una cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos sobre cáncer metastásico de colon o recto, los pacientes que se habían sometido a una cirugía mayor entre los 28 y los 60 días previos al inicio del tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia posoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización. Se observó una mayor incidencia de hemorragia posoperatoria o complicación de la cicatrización en los 60 días siguientes a la cirugía mayor si el paciente estaba siendo tratado con bevacizumab en el momento de la intervención quirúrgica. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones graves de la cicatrización, incluidas las complicaciones anastomóticas, algunas con un desenlace mortal.

En los ensayos sobre cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones de la cicatrización de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos de control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

En los ensayos clínicos sobre cáncer de ovario, se observaron complicaciones de la cicatrización de grado 3-5 hasta en el 1,8 % de los pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (CTCAE del NCI, versión 3.0).

Hipertensión (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta el 14 % en los grupos de control. La incidencia global de la hipertensión de grado 3 y 4 según los CTCAE del NCI osciló del 0,4 % al 17,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados únicamente con la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas con mutaciones activadoras del EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se produjo hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales, como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, diuréticos y bloqueantes de los canales de calcio. Rara vez fue necesaria la suspensión del tratamiento con bevacizumab 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 relacionada con el tratamiento con bevacizumab y las características de los pacientes al comienzo del estudio, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (ver sección 4.4)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que presentaron signos y

síntomas que concuerdan con el SERP, un trastorno neurológico raro. Su presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastornos visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión relacionada. La presentación clínica del SERP es a menudo inespecífica y, por lo tanto, el diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM).

En pacientes que presenten SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento inmediato de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión (si está relacionado con hipertensión grave no controlada), además de la suspensión del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la suspensión del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de la reiniciación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo que va desde el 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes que recibieron bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria osciló desde la proteinuria mínima, transitoria y clínicamente asintomática hasta el síndrome nefrótico, y la gran mayoría de los pacientes presentaron proteinuria de grado 1 (CTCAE del NCI, versión 3.0). Se notificó proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Zirabev. En la mayoría de los ensayos clínicos, los niveles de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h dieron lugar a la suspensión del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia (ver sección 4.4)

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según el CTCAE del NCI, versión 3.0, osciló desde el 0,4 % hasta el 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de control con quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240) se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6 % de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas que se han observado en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias relacionadas con el tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis).

Hemorragias relacionadas con el tumor (ver sección 4.4)

Se ha observado hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos previos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación de los tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con histología de células escamosas conocida o con histología de tipo celular

mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos en fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, con la excepción de los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (CTCAE del NCI, versión 3.0). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se puede presentar 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, incluida hemorragia rectal y melena, que se han diagnosticado como hemorragias relacionadas con el tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias relacionadas con el tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluidos algunos casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4).

La incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados completados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia en el SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) que no fueron tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), se notificó un caso de hemorragia en el SNC de grado 2 en 83 pacientes tratados con bevacizumab (1,2 %) en el momento del análisis de seguridad provisional (CTCAE del NCI, versión 3.0).

En todos los ensayos clínicos, se ha observado hemorragia mucocutánea en hasta el 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los CTCAE del NCI, versión 3.0 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad indican que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo, epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, ha habido reacciones menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones como, por ejemplo, hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolia (ver sección 4.4)

Tromboembolia arterial

Se observó una mayor incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluidos los accidentes cerebrovasculares, el infarto de miocardio, los ataques isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que contenían bevacizumab en comparación con hasta el 2,1 % en los grupos de control con quimioterapia. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron únicamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,5 % de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes

tratados únicamente con quimioterapia.

En un ensayo clínico para evaluar bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de control con quimioterapia.

Tromboembolia venosa

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron únicamente la quimioterapia de control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

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

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (CTCAE del NCI, versión 3.0) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia en combinación con bevacizumab en comparación con hasta un 4,9 % de los pacientes tratados únicamente con quimioterapia (en todas las indicaciones, a excepción del cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico).

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con hasta el 7,0 % de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han experimentado una reacción tromboembólica venosa pueden tener un mayor riesgo de recidiva con bevacizumab en combinación con quimioterapia frente a únicamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque se produjo principalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos en fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con cáncer de mama metastásico se notificó ICC de grado 3 o superior (CTCAE del NCI, versión 3.0) hasta en un 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con hasta un 0,9 % en los grupos de control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de control y con bevacizumab fueron similares a las de otros estudios de cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0 % en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el estudio AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

La mayoría de los pacientes que presentaron ICC durante los ensayos de CMm mostraron una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de los ensayos clínicos de bevacizumab se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV según la clasificación de la NYHA (New York Heart Association [Asociación Cardiológica de Nueva York]); por lo tanto, no se dispone de información sobre el riesgo de 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.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó una mayor incidencia de ICC al recibir bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico en fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) en combinación con bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Si bien la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa de incidencia fue mayor en el grupo R-CHOP en combinación con bevacizumab. Estos resultados indican que se debe considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardíacas apropiadas para los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina superiores a 300 mg/m² cuando se combina con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock anafiláctico)/reacciones a la perfusión (ver sección 4.4 y Fase posterior a la comercialización)

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido únicamente quimioterapia. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta un 5 % en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13 % de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad (ver secciones 4.4 y 4.6)

En NSABP C-08, un ensayo en fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH \geq 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG sérica en el test de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica en un 86,2 % de estas mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

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 relacionadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes anomalías de laboratorio de grados 3 y 4 (CTCAE del NCI, versión 3.0) en pacientes tratados con bevacizumab con al menos una diferencia del 2 % en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han mostrado que los aumentos transitorios en la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5 y 1,9 veces los valores iniciales), con o sin proteinuria, están relacionados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se relacionó con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, una edad > 65 años estuvo relacionada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales, incluidos los accidentes cerebrovasculares (ACV), los ataques isquémicos transitorios (AIT) y los infartos de miocardio (IM). Otras reacciones con una frecuencia más alta observadas en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (CTCAE del NCI, versión 3.0); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con bevacizumab (ver secciones 4.4 y 4.8 en Tromboembolia). En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥3 fue dos veces más alta en pacientes con > 65 años que en el grupo más joven (< 65 años). En un estudio con pacientes con cáncer de ovario recidivante resistente a platino, también se notificó alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensorial periférica, proteinuria e hipertensión con una tasa de, al menos, un 5 % superior en el grupo QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥ 65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluida la perforación gastrointestinal, las complicaciones de la cicatrización, la insuficiencia cardíaca congestiva y la hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) que recibieron bevacizumab en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años.

En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) posoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable al observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar para el sarcoma de tejidos blandos rhabdomioma y no rhabdomioma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

El uso de bevacizumab no está aprobado en pacientes menores de 18 años. Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab en los informes publicados.

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la fase posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones (frecuencia)*
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (ver también sección 4.4).
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuente) con las siguientes posibles manifestaciones concomitantes: disnea/dificultad para respirar, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4 y Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión). Shock anafiláctico (rara) (ver también sección 4.4).
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también sección 4.4 e Hipertensión en la sección 4.8). Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara) (ver también sección 4.4).
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información sobre la proteinuria, ver sección 4.4 y Proteinuria en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (frecuencia no conocida) Hipertensión pulmonar (frecuencia no conocida) Disfonía (frecuente).
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (frecuencia no conocida).
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesicular biliar (frecuencia no conocida).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedades dentales que requirieron intervenciones quirúrgicas dentales invasivas (ver también sección 4.4). Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8, Población pediátrica).
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab en monoterapia o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.6)

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La dosis más alta probada en humanos (20 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa cada 2 semanas) se relacionó con migraña grave en varios pacientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FG01

Zirabev es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de acción

Bevacizumab se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el impulsor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, e inhibe así la unión del VEGF a sus receptores, Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de 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 su anticuerpo murino correspondiente a modelos de cáncer de xenotrasplantes en ratones inmunodeficientes dio como resultado una importante actividad antitumoral en varios tipos de cáncer humano, incluido el cáncer de colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.

Eficacia clínica

Cáncer 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 el cáncer metastásico de colon o recto se estudiaron en tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con producto activo, en combinación con quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Bevacizumab se combinó con dos regímenes quimioterápicos:

- AVF2107g: Un régimen semanal de irinotecán/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/AF) durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (régimen de Roswell Park).
- AVF2192g: En combinación con 5-FU en bolo/AF 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 irinotecán.

Se llevaron a cabo tres estudios adicionales con bevacizumab en pacientes con CCRM: tratamiento de primera línea (NO16966), tratamiento de segunda línea sin tratamiento previo con bevacizumab (E3200) y tratamiento de segunda línea con tratamiento previo con bevacizumab tras la progresión de la enfermedad en el tratamiento de primera línea (ML18147). En estos estudios, bevacizumab se administró en combinación con FOLFOX-4 (5FU/AF/oxaliplatino), XELOX (capecitabina/oxaliplatino) y fluoropirimidina/irinotecán y

fluoropirimidina/oxaliplatino, en los siguientes regímenes posológicos:

- NO16966: Bevacizumab 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 bevacizumab cada 2 semanas en combinación con ácido folínico y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4).
- E3200: Bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con ácido folínico y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4) en pacientes no tratados previamente con bevacizumab.
- ML18147: Bevacizumab a una dosis de 5,0 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con fluoropirimidina/irinotecán o fluoropirimidina/oxaliplatino en pacientes con progresión de la enfermedad tras el tratamiento de primera línea con bevacizumab. El uso del régimen de tratamiento con irinotecán u oxaliplatino se cambió dependiendo de que el tratamiento de primera línea fuera con oxaliplatino o irinotecán.

AVF2107g

En este ensayo clínico en fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con producto activo se estudió bevacizumab en combinación con IFL como tratamiento de primera línea del cáncer metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 813 pacientes para recibir IFL + placebo (grupo 1) o IFL + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas, grupo 2). Un tercer grupo de 110 pacientes recibieron 5-FU en bolo/AF + bevacizumab (grupo 3). Como se había especificado previamente, la inscripción de pacientes en el grupo 3 se suspendió una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de bevacizumab con el régimen de IFL. Todos los tratamientos se continuaron hasta la progresión de la enfermedad. La edad media global fue de 59,4 años; el 56,6 % de los pacientes tenía un estado funcional del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group [Grupo Oncológico Cooperativo del Este]) de 0, el 43 % tenía un valor de 1 y el 0,4 % tenía un valor de 2. El 15,5 % había recibido radioterapia previa y el 28,4 % quimioterapia previa.

El criterio de valoración principal del ensayo fue la supervivencia global. La adición de bevacizumab al régimen de IFL dio lugar a aumentos estadísticamente significativos de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global (ver tabla 4). El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, incluidos los definidos por edad, sexo, estado funcional, localización del tumor primario, número de órganos afectados y duración de la enfermedad metastásica.

Los resultados de eficacia de bevacizumab en combinación con quimioterapia usando el régimen IFL se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ensayo AVF2107g

	AVF2107g	
	Grupo 1 IFL + placebo	Grupo 2 IFL + bevacizumab ^a
Número de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
IC del 95 %	14,29–16,99	18,46–24,18
Cociente de riesgo ^b (Hazard ratio)	0,660 (valor p = 0,00004)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Cociente de riesgo (Hazard ratio)	0,54 (valor p <0,0001)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
	(valor p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg cada 2 semanas.

^b Relativo al grupo de control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al grupo 3 (5-FU/AF + bevacizumab), antes de la suspensión de la inscripción de pacientes en este grupo, 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

En este ensayo clínico en fase II aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con producto activo se evaluaron la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con 5-FU/AF como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecán. Se aleatorizaron 105 pacientes al grupo de 5-FU/AF + placebo y 104 pacientes al grupo de 5-FU/AF + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se continuaron hasta la progresión de la enfermedad. La adición de 5 mg/kg de bevacizumab cada dos semanas al régimen de 5-FU/AF dio lugar a tasas de respuesta objetiva más altas, una supervivencia libre de progresión significativamente más larga y una tendencia a una supervivencia más prolongada en comparación con la quimioterapia con 5-FU/AF únicamente.

AVF0780g

En este ensayo clínico en fase II aleatorizado, abierto y controlado con producto activo se investigó bevacizumab en combinación con 5-FU/AF como tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. La mediana de la edad fue de 64 años. El 19 % de los pacientes había recibido quimioterapia previa y el 14 % radioterapia previa. Se aleatorizaron 71 pacientes para recibir 5-FU/AF en bolo o 5-FU/AF + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes recibió 5-FU/AF en bolo + bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. Los criterios de valoración principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de bevacizumab cada dos semanas al régimen de 5-FU/AF dio lugar a tasas de respuesta objetiva más altas, una supervivencia libre de progresión más larga y una tendencia a una supervivencia más prolongada en comparación con la quimioterapia con 5-FU/AF únicamente (ver tabla 5). Estos datos de eficacia concuerdan con los resultados obtenidos en el ensayo AVF2107g.

Los datos de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g en los que se investigó bevacizumab en combinación con quimioterapia con 5-FU/AF se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Resultados de eficacia de los ensayos AVF0780g y AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/AF	5-FU/AF +bevacizumab ^a	5-FU/AF +bevacizumab ^b	5-FU/AF +placebo	5-FU/AF +bevacizumab
Número de pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia global					
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
IC del 95 %				10,35–16,95	13,63–19,32
Cociente de riesgo ^c (Hazard ratio)	-	0,52	1,01		0,79
Valor 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
Cociente de riesgo (Hazard ratio)		0,44	0,69		0,5
Valor p	-	0,0049	0,217		0,0002
Tasa de respuesta global					
Tasa (porcentaje)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
IC del 95 %	7,0–33,5	24,4–57,8	11,7–42,6	9,2–23,9	18,1–35,6
Valor p		0,029	0,43		0,055
Duración de la respuesta					
Mediana del tiempo (meses)	NA	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25–75 (meses)	5,5–NA	6,1–NA	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 grupo de control.

NA = no alcanzado

NO16966

En este ensayo clínico en fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento (para bevacizumab) se investigó bevacizumab a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX), administrado en un régimen de 3 semanas; o bevacizumab a una dosis de 5 mg/kg en combinación con ácido folínico con 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4), administrado en un régimen de 2 semanas. El ensayo constó de dos fases: una fase inicial abierta de 2 grupos (parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados a dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 grupos (parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). En la parte II, el tratamiento se asignó con doble enmascaramiento respecto a bevacizumab.

Se aleatorizaron aproximadamente 350 pacientes a cada uno de los 4 grupos en la parte II del ensayo.

Tabla 6. Regímenes de tratamiento en el ensayo NO16966 (CCRm)

	Tratamiento	Dosis inicial	Régimen
FOLFOX-4 o FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatino	85 mg/m ² intravenoso 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Ácido folínico	200 mg/m ² intravenoso 2 h	Ácido folínico los días 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² intravenoso en bolo 600 mg/m ² intravenoso 22 h	5-Fluorouracilo intravenoso en bolo/perfusión, cada uno en los días 1 y 2
	Placebo o bevacizumab	5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1, antes de FOLFOX- 4, cada 2 semanas
XELOX o XELOX + bevacizumab	Oxaliplatino	130 mg/m ² intravenoso 2 h	Oxaliplatino el día 1
	Capecitabina	1.000 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 bevacizumab	7,5 mg/kg intravenoso 30-90 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas
5-Fluorouracilo: intravenoso en bolo inmediatamente después del ácido folínico			

La variable principal de eficacia del ensayo fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo había dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y que bevacizumab en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior a la quimioterapia únicamente. Los dos objetivos principales se alcanzaron:

- En la comparación global se demostró la no inferioridad de los grupos con XELOX frente a los grupos con FOLFOX-4 en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en la población elegible por protocolo.
- En la comparación global se demostró la superioridad de los grupos con bevacizumab frente a los grupos con quimioterapia únicamente en términos de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar (IDT) (tabla 7).

Los análisis secundarios de la SLP, en base a la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con bevacizumab (los análisis se muestran en la tabla 7), y concuerdan con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.

Tabla 7. Resultados clave de eficacia del análisis de superioridad (población por IDT, ensayo NO16966)

Variable (meses)	FOLFOX-4 o XELOX + placebo (n=701)	FOLFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n=699)	Valor p
Variable primaria			
Mediana de la SLP**	8,0	9,4	0,0023
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 97,5 %) ^a	0,83 (0,72-0,95)		
VARIABLES SECUNDARIAS			
Mediana de la SLP (durante el tratamiento)**	7,9	10,4	<0,0001
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 97,5 %)	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (evaluación del investigador)**	49,2 %	46,5 %	
Mediana de la supervivencia global*	19,9	21,2	0,0769
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (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 Relativo al grupo de control

En el subgrupo de tratamiento con FOLFOX, la mediana de la SLP fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, cociente de riesgo (CR) = 0,89, IC del 97,5 % = [0,73; 1,08]; valor p = 0,1871, los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX fueron de 7,4 frente a 9,3 meses, CR = 0,77, IC del 97,5 % = [0,63; 0,94]; valor 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, CR = 0,94, IC del 97,5 % = [0,75; 1,16]; valor p = 0,4937, los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX fueron de 19,2 frente a 21,4 meses, CR = 0,84, IC del 97,5 % = [0,68; 1,04]; valor p = 0,0698.

ECOG E3200

En este ensayo clínico en fase III aleatorizado, abierto y controlado con producto activo se investigó bevacizumab a una dosis de 10 mg/kg en combinación con ácido folínico y 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino intravenoso (FOLFOX-4), administrado en un régimen de 2 semanas en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea). En los grupos con quimioterapia, el régimen de FOLFOX-4 usó las mismas dosis y régimen que se muestra en la tabla 6 para el ensayo NO16966.

La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (292 recibieron FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 y 244 bevacizumab en monoterapia). La adición de bevacizumab a FOLFOX-4 dio lugar a 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 8).

Tabla 8. Resultados de eficacia del ensayo E3200

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

^a 10 mg/kg cada 2 semanas

^b Relativo al grupo de control

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

ML18147

En este ensayo clínico en fase III aleatorizado, abierto y controlado se investigó bevacizumab a una dosis de 5 mg/kg cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina frente a quimioterapia basada únicamente en fluoropirimidina en pacientes con CCRm que habían progresado en un régimen de tratamiento de primera línea que contenía bevacizumab.

Se aleatorizaron pacientes con CCRm confirmado histológicamente y con progresión de la enfermedad en una proporción 1:1 en los 3 meses siguientes a la suspensión del tratamiento de primera línea con bevacizumab para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina/oxaliplatino o en fluoropirimidina/irinotecán (la quimioterapia se cambió según la quimioterapia de primera línea) con o sin bevacizumab. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La variable principal del ensayo fue la supervivencia global definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

Se aleatorizaron un total de 820 pacientes. La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina dio lugar a una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa en los pacientes con CCRm que habían progresado en un régimen de tratamiento de primera línea que contenía bevacizumab (IDT = 819) (ver tabla 9).

Tabla 9. Resultados de eficacia del estudio ML18147 (población por ITD)

	ML18147	
	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o en fluoropirimidina/oxaliplatino	Quimioterapia basada en fluoropirimidina/irinotecán o en fluoropirimidina/oxaliplatino + bevacizumab ^a + bevacizumab ^a
Número de pacientes	410	409
Supervivencia global		
Mediana (meses)	9,8	11,2
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (intervalo de confianza del 95 %)	0,81 (0,69; 0,94) (valor p = 0,0062)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4,1	5,7
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (intervalo de confianza del 95 %)	0,68 (0,59; 0,78) (valor p <0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Pacientes incluidos en el análisis	406	404
Tasa	3,9 %	5,4 %
	(valor p = 0,3113)	

^a 5,0 mg/kg cada 2 semanas o 7,5 mg/kg cada 3 semanas

También se observó una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión. La tasa de respuesta objetiva fue baja en ambos grupos de tratamiento y la diferencia no fue significativa.

En el ensayo E3200 se utilizó una dosis equivalente de bevacizumab de 5 mg/kg/semana en pacientes no tratados previamente con bevacizumab, mientras que en el estudio ML18147 se utilizó una dosis equivalente de bevacizumab de 2,5 mg/kg/semana en pacientes tratados previamente con bevacizumab. La comparación entre los ensayos de los datos de eficacia y seguridad está limitada por las diferencias entre estos estudios, especialmente la población de pacientes, la exposición previa a bevacizumab y los regímenes de quimioterapia. Tanto la dosis equivalente de 5 mg/kg/semana como la dosis equivalente de 2,5 mg/kg/semana de bevacizumab proporcionaron un beneficio estadísticamente significativo con respecto a la SG (CR = 0,751 en el estudio E3200; CR = 0,81 en el estudio ML18147) y SLP (CR = 0,518 en el estudio E3200; CR = 0,68 en el estudio ML18147). En términos de seguridad, hubo una mayor incidencia global de reacciones adversas de grado 3-5 en el ensayo E3200 con respecto al ensayo ML18147.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Se diseñaron dos grandes ensayos fase III con el fin de investigar el efecto del tratamiento de bevacizumab en combinación con dos agentes quimioterápicos de forma individual, en los que se midió como variable principal la SLP. En ambos ensayos se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa en SLP.

A continuación, se resumen los resultados de SLP para los agentes quimioterápicos de forma individual incluidos en la indicación:

- Ensayo E2100 (paclitaxel)
 - Mediana de SLP aumenta 5,6 meses, cociente de riesgo 0,421 (valor de p < 0,0001, IC del 95% 0,343; 0,516)
- Ensayo AVF3694g (capecitabina)
 - Mediana de SLP aumenta 2,9 meses, cociente de riesgo 0,69 (valor de p = 0,0002, IC del

95% 0,56; 0,84)

A continuación, se proporcionan los detalles de cada ensayo y sus resultados.

ECOG E2100

El ensayo E2100 fue un ensayo clínico abierto, aleatorizado, controlado con producto activo y multicéntrico que evaluó bevacizumab en combinación con paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama localmente recidivante o metastásico en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad localmente recidivante y metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir paclitaxel en monoterapia (90 mg/m² intravenoso durante 1 hora una vez a la semana, tres semanas de cada cuatro) o en combinación con bevacizumab (10 mg/kg en perfusión intravenosa cada dos semanas). Se permitió la terapia hormonal previa para el tratamiento de la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con taxanos se permitió únicamente si se finalizó 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 %), y un número pequeño de pacientes con estado desconocido (8 %) o HER2 positivo confirmado (2 %), que se habían tratado previamente con trastuzumab o no se habían considerado candidatos para trastuzumab. Además, el 65 % de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante, incluido un 19 % con tratamiento previo de taxanos y un 49 % con tratamiento previo de antraciclinas. Se excluyeron los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluidas las lesiones cerebrales previamente tratadas o resecaadas.

En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en las que se requirió la suspensión temprana de la quimioterapia, el tratamiento con bevacizumab como agente único continuó hasta la progresión de la enfermedad. Las características de los pacientes fueron similares en todos los grupos del ensayo. El criterio de valoración principal de este 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 del criterio de valoración principal. Los resultados de este ensayo se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo E2100

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación del investigador*		Evaluación del comité de revisión independiente (CRI)	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Mediana de la SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,421 (0,343, 0,516)		0,483 (0,385, 0,607)	
Valor p	<0,0001		<0,0001	
Tasas de respuesta (para pacientes con enfermedad medible)				
	Evaluación del investigador		Evaluación del CRI	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/bevacizumab (n=229)
% de pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
Valor p	<0,0001		<0,0001	

*Análisis principal

Supervivencia global		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/bevacizumab (n=368)
Mediana de la SG (meses)	24,8	26,5
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,869 (0,722, 1,046)	
Valor p	0,1374	

El beneficio clínico de bevacizumab, medido por la SLP, se observó en todos los subgrupos preespecificados evaluados (incluido el intervalo libre de enfermedad, el número de localizaciones metastásicas, la recepción previa de quimioterapia adyuvante y el estado del receptor de estrógeno [RE]).

AVF3694g

El ensayo AVF3694g fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con quimioterapia más placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2-negativo.

La quimioterapia fue elegida a juicio del investigador antes de la aleatorización en una proporción 2:1 para recibir bevacizumab y quimioterapia o quimioterapia y placebo. Las quimioterapias elegidas que se administraron cada 3 semanas incluyeron capecitabina, taxanos (paclitaxel unido a proteínas, docetaxel), agentes basados en antraciclinas (doxorubicina/ciclofosfamida, epirubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida, 5-fluorouraciloepirubicina/ciclofosfamida). Bevacizumab o placebo fueron administrados a una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

Este ensayo incluyó una fase de tratamiento ciego, una fase opcional tras progresión abierta, y una fase de seguimiento de supervivencia. Durante la fase de tratamiento ciego, los pacientes recibieron quimioterapia y el medicamento (bevacizumab o placebo) cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad limitante del tratamiento, o fallecimiento. En caso de progresión de la enfermedad confirmada, los pacientes que entraron en la fase opcional abierta pudieron recibir bevacizumab junto a una amplia gama de tratamientos de segunda línea abiertamente.

Se realizaron análisis estadísticos de forma independiente para 1) pacientes que recibieron capecitabina en combinación con bevacizumab o placebo; 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos o en antraciclinas en combinación con bevacizumab o placebo. La variable principal del ensayo fue la SLP evaluada por el investigador. Adicionalmente, la variable principal fue también evaluada por un Comité de revisión independiente (CRI).

En la tabla 11 se presentan los resultados de los análisis definidos en el protocolo final para la supervivencia libre de progresión y las tasas de respuesta para la cohorte de capecitabina analizados independientemente en el ensayo AVF3694g. También se presentan los resultados de un análisis de supervivencia global exploratorio que incluye un seguimiento adicional de 7 meses (aproximadamente el 46% de los pacientes habían fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron bevacizumab en la fase abierta fue del 62,1% en el brazo de capecitabina + placebo y del 49,9% en el brazo de capecitabina + bevacizumab.

Tabla 11 Resultados de eficacia para el ensayo AVF3694g: – Capecitabina^a y Bevacizumab/Placebo (Cap + Bevacizumab/PI)

Supervivencia libre de progresión ^b				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)
Mediana de SLP (meses)	5,7	8,6	6,2	9,8
Cociente de riesgo frente brazo placebo (IC del 95%)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
Valor de p	0,0002		0,0011	
Tasa de respuesta (en pacientes con enfermedad diagnosticable) ^b				
	Cap + PI (n=161)		Cap + Bevacizumab (n=325)	
% pacientes con respuesta objetiva	23,6		35,4	
Valor de p	0,0097			
Supervivencia global ^b				
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,88 (0,69; 1,13)			
Valor de p (exploratorio)	0,33			

^a 1.000 mg/m² administrados vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas.

^b El análisis estratificado incluyó todos los acontecimientos de progresión y fallecimiento excepto aquellos donde la terapia fuera de protocolo (NPT) se inició antes de que se confirmara la progresión de la enfermedad; los datos de estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de comenzar el tratamiento fuera del protocolo.

Se realizó un análisis no estratificado de SLP (evaluado por el investigador) que no censuró para tratamiento fuera de protocolo antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los resultados del objetivo principal de SLP.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Tratamiento de primera línea para el CPNM de células no escamosas en combinación con quimioterapia basada en platino

En los ensayos E4599 y BO17704 se investigó la seguridad y eficacia de bevacizumab, además de la quimioterapia basada en platino, en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) de células no 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 7,5 mg/kg cada 3 semanas como la de 15 mg/kg cada 3 semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta.

E4599

El ensayo E4599 fue un ensayo clínico aleatorizado, abierto, controlado con producto activo y multicéntrico que evaluó bevacizumab como tratamiento de 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 asignados aleatoriamente a quimioterapia basada en platino (paclitaxel 200 mg/m²) y carboplatino ABC = 6,0; ambos mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta un máximo de 6 ciclos o paclitaxel en combinación con bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la suspensión prematura de la quimioterapia, los pacientes en el grupo de bevacizumab + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 878 pacientes a los dos grupos.

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

El criterio de valoración principal fue la duración de la supervivencia. Los resultados se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo E4599

	Grupo 1 Carboplatino/Paclitaxel	Grupo 2 Carboplatino/Paclitaxel + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	444	434
Supervivencia global		
Mediana (meses)	10,3	12,3
Cociente de riesgo (Hazard ratio)	0,80 (p = 0,003) IC del 95 % (0,69; 0,93)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	4,8	6,4
Cociente de riesgo (Hazard ratio)	0,65 (p <0,0001) IC del 95 % (0,56; 0,76)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (porcentaje)	12,9	29,0 (p <0,0001)

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

BO17704

El ensayo BO17704 fue un ensayo en fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento de bevacizumab en combinación con cisplatino y gemcitabina frente a placebo, cisplatino y gemcitabina en pacientes con CPNM localmente avanzado (estadio IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con derrame pleural maligno o pericárdico), metastásico o recidivante de células no escamosas que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión, las variables secundarias del ensayo incluían la duración de la supervivencia global.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a quimioterapia basada en platino, perfusión intravenosa de 80 mg/m² de cisplatino el día 1 y perfusión intravenosa de 1250 mg/m² de gemcitabina los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas durante un máximo de 6 ciclos (CG) con placebo o CG con bevacizumab a una dosis de perfusión intravenosa de 7,5 o 15 mg/kg el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los grupos que contenían bevacizumab, los pacientes podían recibir bevacizumab en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Los resultados del ensayo muestran que el 94 % (277/296) de los pacientes

elegibles seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62 %) continuó recibiendo diferentes tratamientos antineoplásicos no especificados en el protocolo, lo cual podría haber afectado el análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la tabla 13.

Tabla 13. Resultados de eficacia del ensayo BO17704

	Cisplatino/Gemcitabina + placebo	Cisplatino/Gemcitabina + bevacizumab 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemcitabina + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	347	345	351
Supervivencia libre de progresión			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)		0,75 [0,62, 0,91]	0,82 [0,68, 0,98]
Mejor tasa de respuesta global ^a	20,1 %	34,1 % (p <0,0001)	30,4 % (P = 0,0023)

^apacientes con enfermedad medible al inicio del estudio

Supervivencia global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Cociente de riesgo (Hazard ratio)		0,93 [0,78, 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso, con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

JO25567

En el estudio JO25567 fase II aleatorizado, abierto, multicéntrico llevado a cabo en Japón se evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab utilizado en combinación con erlotinib en pacientes con CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) que no han recibido tratamiento sistémico anterior para estadio IIIB/IV o enfermedad recurrente.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) basada en la evaluación de un revisor independiente. Las variables secundarias incluyeron supervivencia global, tasa de respuesta, tasa de control de la enfermedad, duración de la respuesta y seguridad.

El estado de la mutación EGFR se determinó para cada paciente previamente a su selección y se aleatorizaron 154 pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib + bevacizumab (150 mg diarios de erlotinib por vía oral + bevacizumab [15 mg/kg IV cada 3 semanas]) o erlotinib en monoterapia (150 mg diarios vía oral) hasta la progresión de la enfermedad (PE) o toxicidad inaceptable. En ausencia de PE, la interrupción de uno de los componentes del tratamiento en el brazo erlotinib + bevacizumab no dio lugar a la interrupción del otro componente del tratamiento como se especifica en el protocolo del estudio.

Los resultados de eficacia del estudio se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados de eficacia del ensayo JO25567

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + Bevacizumab N = 75 [#]
SLP[^] (meses)		
Mediana	9,7	16,0
Cociente de Riesgo (HR) (IC 95%)	0,54 (0,36; 0,79)	
Valor de p	0,0015	
Tasa de respuesta objetiva (n)		
Valor de p	63,6% (49)	69,3% (52)
	0,4951	
Supervivencia Global* (Meses)		
Mediana	47,4	47,0
Cociente de Riesgo (HR)(95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
Valor de p	0,3267	

[#] Se aleatorizó un total de 154 pacientes (Estado Funcional ECOG 0 o 1). Sin embargo, dos de los pacientes aleatorizados interrumpieron el estudio antes de recibir algún tratamiento.

[^] Revisión independiente ciega (análisis primario definido por protocolo)

* Análisis exploratorio; En el análisis final de SG actualizado con fecha de corte 31 de octubre de 2017, el 59% de los pacientes habían fallecido.

IC, intervalo de confianza, HR (Hazard ratio) Cociente de Riesgo no estratificado del análisis de regresión de Cox; NA, no alcanzado.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

Bevacizumab en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento de primera línea del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (BO17705)

Este fue un ensayo en fase III aleatorizado y con doble enmascaramiento realizado para evaluar la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con interferón (IFN) alfa-2a frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento de primera línea del cáncer de células renales. Los 649 pacientes aleatorizados (641 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (EFK) ≥ 70 %, sin metástasis en el SNC y una función orgánica adecuada. A los pacientes se les había sometido a una nefrectomía por carcinoma primario de células renales. Se administraron 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a hasta un máximo de 52 semanas o hasta la 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 estratificados según el país y la puntuación de Motzer y los grupos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronóstico.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia global, y las variables secundarias de eficacia del ensayo incluyeron la supervivencia libre de progresión. La adición de bevacizumab a IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se han confirmado a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento de 2 meses en la variable principal de eficacia de la supervivencia global no fue significativo (CR = 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 63 % de los pacientes tratados con IFN/placebo y el 55 % de los pacientes tratados con bevacizumab/IFN) recibió diferentes tratamientos antineoplásicos no especificados tras el ensayo, incluidos agentes antineoplásicos, lo cual podría haber afectado al análisis de la supervivencia global.

Los resultados de eficacia se presentan en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados de eficacia del ensayo BO17705

	BO17705	
	Placebo + IFN ^a	Bv ^b + IFN ^a
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Cociente de riesgo (Hazard ratio)	0,63	
IC del 95 %	0,52, 0,75 (valor p <0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
N	289	306
Tasa de respuesta	12,8 %	31,4 %
	(valor p <0,0001)	

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

^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas

Supervivencia global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Cociente de riesgo (Hazard ratio)	0,91	
IC del 95 %	0,76, 1,10 (valor p = 0,3360)	

Un modelo de regresión de Cox multivariante exploratorio retrospectivo indicó que los siguientes factores pronósticos iniciales estaban fuertemente relacionados con la supervivencia independiente del tratamiento: sexo, recuento de glóbulos blancos, plaquetas, pérdida de peso corporal en los 6 meses anteriores al ingreso en el ensayo, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro más largo de las lesiones diana, puntuación de Motzer. El ajuste para estos factores iniciales dio como resultado un cociente de riesgo (Hazard ratio) de tratamiento de 0,78 (IC del 95 % [0,63; 0,96], p = 0,0219), lo que indica una reducción del 22 % en el riesgo de muerte para los pacientes en el grupo de bevacizumab + IFN alfa-2a en comparación con el grupo de IFN alfa-2a.

En 97 pacientes en el grupo de IFN alfa-2a y en 131 pacientes en el grupo de bevacizumab se redujo la dosis de IFN alfa-2a de 9 MUI a 6 o 3 MUI tres veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a las tasas de SLP libre de acontecimientos a lo largo del tiempo, la reducción de la dosis de IFN alfa-2a no pareció afectar a la eficacia de la combinación de bevacizumab e IFN alfa-2a, como se demostró mediante un análisis de los subgrupos. Los 131 pacientes en el grupo de bevacizumab + IFN alfa-2a que redujeron y mantuvieron la dosis de IFN alfa-2a a 6 o 3 MUI durante el ensayo presentaron unas tasas de SLP libre de acontecimientos 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.

AVF2938

En este ensayo clínico en fase II aleatorizado y con doble enmascaramiento se investigó bevacizumab 10 mg/kg en un régimen de 2 semanas frente a la misma dosis de bevacizumab en combinación con 150 mg al día de erlotinib, en pacientes con cáncer de células renales de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento, 53 pacientes con 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas en combinación con placebo y 51 pacientes con 10 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas en combinación con 150 mg de erlotinib al día. El análisis del criterio de valoración principal no mostró diferencias entre el grupo de bevacizumab + placebo y el grupo de bevacizumab + erlotinib (mediana de la SLP de 8,5 frente a 9,9 meses). Siete pacientes de cada grupo tuvieron una respuesta objetiva. La adición de erlotinib a bevacizumab no dio lugar a una mejoría en la SG (CR = 1,764; p = 0,1789), la duración de la respuesta objetiva (6,7 frente a 9.1 meses) o el tiempo hasta la progresión de los síntomas (CR = 1,172; p = 0,5076).

AVF0890

En este ensayo clínico en fase II se comparó la eficacia y la seguridad de bevacizumab frente a placebo. Un total de 116 pacientes fueron aleatorizados para recibir 3 mg/kg de bevacizumab cada 2 semanas (n=39), 10 mg/kg cada 2 semanas (n=37) o placebo (n=40). Un análisis provisional mostró 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 de placebo (cociente de riesgo (Hazard ratio) = 2,55; p < 0,001). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo de placebo (cociente de riesgo (Hazard ratio) = 1,26; p = 0,053). Cuatro pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos ellos 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 %.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario

Tratamiento en primera línea de cáncer de ovario

Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de bevacizumab en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario en dos ensayos fase III (GOG-0218 y BO17707) diseñados para evaluar el efecto de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel en comparación con un régimen de quimioterapia sola.

GOG-0218

El ensayo GOG-0218 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres brazos, que evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a un régimen de quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer avanzado (estadios IIIB, IIIC y IV según la versión de 1988 de clasificación FIGO) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario.

Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1.873 pacientes en los siguientes tres brazos:

- Brazo CPP: Cinco ciclos de placebo (comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.
- Brazo CPB15: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/ kg cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento.
- Brazo CPB15+: Cinco ciclos de bevacizumab (15 mg/ kg cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos seguido del uso continuado de bevacizumab como monoterapia (15 mg/ kg cada tres semanas), hasta un total de 15 meses de tratamiento.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron de raza blanca (87% en los tres brazos); la mediana de edad fue de 60 años en los brazos CPP y CPB15 y de 59 años en el brazo CPB15+; y el 29% de los pacientes en los brazos CPP o CPB15 y el 26% de los pacientes en el brazo CPB15+ tenían más de 65 años. En general, aproximadamente el 50% de los pacientes tenían al comienzo una puntuación de GOG PS 0, el 43% tenían una puntuación de GOG PS de 1, y el 7% una puntuación de GOG PS de 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (82% en los brazos CPP y CPB15, 85% en el brazo CPB15+), seguido de cáncer peritoneal primario (16% en el brazo CPP, 15% en el brazo CPB15, 13% en el brazo CPB15+) y cáncer de trompa de Falopio (1% en el brazo CPP, 3% en el brazo CPB15, 2% en el brazo CPB15+). La mayoría de los pacientes tenían una histología de adenocarcinoma seroso (85% en los brazos CPP y CPB15, 86% en el brazo CPB15+). En general,

aproximadamente el 34% de los pacientes tenían un estadio FIGO III con enfermedad residual macroscópica tras una citoreducción óptima con enfermedad residual macroscópica, el 40% un estadio III con una citoreducción sub-óptima, y el 26% pacientes un estadio IV.

La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador como progresión de la enfermedad y en base a las exploraciones radiológicas o a los niveles de CA-125, o al deterioro sintomático por protocolo. Además, se realizó un análisis preespecificado de los datos censurando para los eventos de progresión por CA-125, así como una revisión independiente de la SLP determinada por las exploraciones radiológicas.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Los pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 15 mg/ kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB15+) tuvieron una mejoría clínica y estadísticamente significativa de la SLP en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en el tratamiento de primera línea.

En los pacientes que sólo recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia y que no continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB15), no se observó una mejoría clínicamente significativa.

Los resultados de este ensayo se presentan en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0218

Supervivencia libre de progresión ¹			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15+ (n=623)
Mediana de SLP (meses)	10,6	11,6	14,7
Cociente de riesgo (IC del 95%) ²		0,89 (0,78; 1,02)	0,70 (0,61; 0,81)
Valor de p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva ⁵			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15 + (n=403)
% pacientes con respuesta objetiva	63,4	66,2	66,0
Valor de p		0,2341	0,2041
Supervivencia global ⁶			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15 + (n=623)
Mediana de SG (meses)	40,6	38,8	43,8
Cociente de riesgo (IC del 95%) ²		1,07 (0,91; 1,25)	0,88 (0,75; 1,04)
Valor de p ³		0,2197	0,0641

¹ Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010.

² Relativo al brazo control; razón de riesgo estratificado.

³ Valor de p de log-rank unilateral.

⁴ Sujeto a un límite del valor de p de 0,0116.

⁵ Pacientes con enfermedad medible al inicio.

⁶ Análisis final de supervivencia global realizado cuando el 46,9% de los pacientes habían muerto.

Se llevaron a cabo análisis preespecificados de SLP, todos ellos con fecha de corte de datos clínicos del 29 de septiembre de 2009. Los resultados de estos análisis predefinidos fueron los siguientes:

- El análisis de la SLP evaluada por el investigador según se especifica en el protocolo (sin censurar la progresión por CA-125 o NPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,71 (IC del 95%: 0,61-0,83, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara

CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 10,4 meses en el brazo CPP y de 14,1 meses en el brazo CPB15+.

- El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador (censurando la progresión por CA-125 y NPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,62 (IC del 95%: 0,52-0,75, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 12,0 meses en el brazo CPP y de 18,2 meses en el brazo CPB15+.
- El análisis de la SLP determinada por el comité de revisión independiente (censurando para NPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,62 (IC del 95%: 0,50-0,77, valor de p de log-rank unilateral < 0,0001) cuando se compara CPB15+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,1 meses en el brazo CPP y de 19,1 meses en el brazo CPB15+.

El análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citoreducción se presenta en la tabla 17. Estos resultados demuestran la robustez de los análisis de la SLP que se muestran en la tabla 16.

Tabla 17. Resultados de SLP¹ del ensayo GOG-0218 por estadio de la enfermedad y grado de la citoreducción

Pacientes aleatorizados con estadio III y citoreducción óptima ^{2,3}			
	CPP (n=219)	CPB15 (n=204)	CPB15+ (n=216)
Mediana de SLP (meses)	12,4	14,3	17,5
Cociente de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,81 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Pacientes aleatorizados con estadio III y citoreducción sub-óptima ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Mediana de SLP (meses)	10,1	10,9	13,9
Cociente de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,93 (0,77; 1,14)	0,78 (0,63; 0,96)
Pacientes aleatorizados con estadio IV de la enfermedad			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Mediana de SLP (meses)	9,5	10,4	12,8
Cociente de riesgo (IC del 95%) ⁴		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,49; 0,82)

¹ Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010.

² Con enfermedad residual macroscópica.

³ 3,7% de todos los pacientes aleatorizados tenían estadio IIIB de la enfermedad.

⁴ Relativo al brazo control.

BO17707 (ICON7)

El ensayo BO17707 fue un estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos brazos que evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a carboplatino más paclitaxel tras cirugía, en pacientes con estadio FIGO I o IIA (Grado 3 o sólo histología celular clara; n=142), o estadio FIGO IIB-IV (todos los Grados y todos los tipos de histología, n=1.386) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario (NCI-CTCAE v.3). Se utilizó la versión de 1988 de clasificación FIGO en este ensayo.

Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis.

Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1.528 pacientes en los siguientes dos brazos:

- Brazo CP: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración.
- Brazo CPB 7,5+: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración más bevacizumab (7,5 mg/ kg cada tres semanas) hasta 12 meses (el tratamiento con bevacizumab comenzó en el ciclo 2 de la quimioterapia si el tratamiento se inició en las 4 semanas de la cirugía, o en el ciclo 1 si el tratamiento se inició con más de cuatro semanas después de la cirugía).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron de raza blanca (96 %), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos brazos de tratamiento, el 25 % de los pacientes tenía 65 años o más en cada brazo de tratamiento y aproximadamente el 50% de los pacientes tenían una puntuación de ECOG PS 1; el 7% de los pacientes en cada brazo de tratamiento tenían una puntuación de ECOG PS 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (87,7%) seguido de cáncer peritoneal primario (6,9%) y cáncer de trompa de Falopio (3,7%) o una mezcla de los tres tipos de cáncer (1,7%). La mayoría de los pacientes tenían estadio FIGO III (68% en ambos brazos) seguido de estadio FIGO IV (13% y 14%), estadio FIGO II (10% y 11%) y estadio FIGO I (9% y 7%). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes en cada brazo de tratamiento (74% y 71%) tenían tumores primarios poco diferenciados (Grado 3). La incidencia de los subtipos histológicos de cáncer de ovario epitelial fue similar entre los brazos de tratamiento; el 69% de los pacientes en cada brazo de tratamiento tenían histología de adenocarcinoma seroso.

La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador usando criterios RECIST.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Los pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 7,5 mg/ kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia hasta 18 ciclos, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP, en comparación con los pacientes tratados sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en primera línea.

Los resultados de este ensayo se presentan en la tabla 18.

Tabla 18. Resultados de eficacia del ensayo BO17707 (ICON7)

Supervivencia libre de progresión		
Mediana de SLP (meses) ² Cociente de riesgo (IC del 95%) ²	CP (n=764) 16,9	CPB7.5+ (n=764) 19,3 0,86 [0,75; 0,98] (valor de p = 0,0185)
Tasa de respuesta objetiva ¹		
Tasa de respuesta	CP (n=277) 54,9%	CPB7.5+ (n=272) 64,7% (valor de p = 0,0188)
Supervivencia global ³		
Mediana (meses) ² Cociente de riesgo (IC del 95%) ²	CP (n=764) 58,0	CPB7.5+ (n=764) 57,4 0,99 [0,85; 1,15] (valor de p = 0, 8910)

¹ En pacientes con enfermedad medible al inicio.

² Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.

³ El análisis final de la supervivencia global se realizó cuando el 46,7% de los pacientes había muerto con los datos de la fecha de corte del 31 de marzo de 2013.

El análisis principal de la SLP evaluada por el investigador en la fecha de corte de datos del 28 de febrero de 2010, muestra una razón de riesgo no estratificada de 0,79 (IC del 95%: 0,68-0,91, valor de p de log-rank unilateral 0,0010), con una mediana de SLP de 16,0 meses en el brazo CP y de 18,3 meses en el brazo CPB7, 5+.

El análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citoreducción se presenta en la tabla 19. Estos resultados demuestran la robustez del análisis principal de la SLP que se muestran en la tabla 18.

Tabla 19. Resultados de SLP¹ del ensayo BO17707 (ICON7) por estadio de la enfermedad y grado de la citoreducción

Pacientes aleatorizados con estadio III y citoreducción óptima ^{2,3}		
Mediana de SLP (meses) Cociente de riesgo (IC del 95%) ⁴	CP (n=368) 17,7	CPB7.5+ (n=383) 19,3 0,89 (0,74; 1,07)
Pacientes aleatorizados con estadio III y citoreducción sub-óptima ³		
Mediana de SLP (meses) Cociente de riesgo (IC del 95%) ⁴	CP (n=154) 10,1	CPB7.5+ (n=140) 16,9 0,67 (0,52; 0,87)
Pacientes aleatorizados con estadio IV de la enfermedad		
Mediana de SLP (meses) Cociente de riesgo (IC del 95%) ⁴	CP (n=97) 10,1	CPB7.5+ (n=104) 13,5 0,74 (0,55; 1,01)

¹ Análisis de la SLP evaluada por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010.

² Con o sin enfermedad residual macroscópica.

³ 5,8% de todos los pacientes aleatorizados tenían estadio IIIB de la enfermedad.

⁴ Relativo al brazo control.

Cáncer de ovario recurrente

La seguridad y la eficacia de bevacizumab en el tratamiento del cáncer de ovario epitelial recurrente, trompa de Falopio o peritoneal primario se evaluó en tres ensayos clínicos fase III (AVF4095g, MO22224 y GOG-0213) con diferentes poblaciones de pacientes y regímenes de quimioterapia.

- AVF4095g evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con carboplatino y gemcitabina, seguido de bevacizumab en monoterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente sensible a platino, trompa de Falopio o peritoneal primario.
- GOG-0213 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de bevacizumab en monoterapia en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente sensible a platino, trompa de Falopio o peritoneal primario.
- MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o peritoneal primario.

AVF4095g

En un ensayo fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo (AVF4095g), se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial sensible a platino y recurrente, de trompa de Falopio, o peritoneal primario que no habían recibido previamente quimioterapia o tratamiento previo con bevacizumab. El estudio comparó el efecto de añadir bevacizumab a la quimioterapia de carboplatino y gemcitabina y continuando el tratamiento con bevacizumab en monoterapia hasta progresión, frente a la combinación de carboplatino y gemcitabina.

En el estudio sólo se incluyeron pacientes con carcinoma de ovario, peritoneal primario o trompa de Falopio confirmado histológicamente que habían recaído tras > 6 meses del tratamiento con quimioterapia basada en platino, que no habían recibido quimioterapia durante la recaída y que no habían recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.

Un total de 484 pacientes con enfermedad medible fueron aleatorizados en proporciones 1:1 en los siguientes dos brazos:

- Carboplatino (AUC4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y placebo de forma concurrente cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos, seguidos de placebo sólo (cada 3 semanas) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Carboplatino (AUC4, día 1) y gemcitabina (1.000 mg/m² en los días 1 y 8) y bevacizumab de forma concurrente (15 mg/kg día 1) cada 3 semanas durante 6 y hasta 10 ciclos seguidos de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión basada en la evaluación del investigador usando los criterios modificados RECIST 1.0. Otras variables adicionales fueron respuesta objetiva, duración de la respuesta, supervivencia global y seguridad. También se llevó a cabo una revisión independiente de la variable principal.

Los resultados de este ensayo se presentan en la tabla 20.

Tabla 20. Resultados de eficacia del ensayo AVF4095

Supervivencia libre de progresión				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo+ C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)	Placebo+ C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)
<i>No censurado por NPT</i>				
Mediana SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,524 [0,425; 0,645]		0,480 [0,377; 0,613]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Censurado por NPT</i>				
Mediana SLP (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo+ C/G (n=242)	Bevacizumab+C/G (n=242)	Placebo+C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)
% pacientes con respuesta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia global**				
	Placebo+ C/G (n=242)		Bevacizumab+ C/G (n=242)	
Mediana SG (meses)	32,9		33,6	
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,952 [0,771; 1,176]			
Valor de p	0,6479			

Los análisis de la SLP por subgrupos dependiendo de la recaída desde el último tratamiento con platino se presentan en la tabla 21.

Tabla 21. Supervivencia libre de progresión clasificada por tiempo desde el último tratamiento con platino hasta recaída

	Evaluación de los investigadores	
Tiempo desde el último tratamiento con platino hasta recaída	Placebo + C/G (n=242)	Bevacizumab+ C/G (n=242)
6 - 12 meses (n=202)		
Mediana	8,0	11,9
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 meses (n=282)		
Mediana	9,7	12,4
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

En un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado, abierto (GOG-0213), se estudió la seguridad y eficacia de bevacizumab en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente sensible a platino, trompa de Falopio y peritoneal primario, que no recibieron quimioterapia previa durante la recaída. No se excluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con terapia

antiangiogénica. El ensayo evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a carboplatino+paclitaxel y la continuación de bevacizumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en comparación con carboplatino+paclitaxel solo.

Se aleatorizaron un total de 673 pacientes en proporciones iguales a los dos brazos de tratamiento siguientes:

- Brazo CP: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m² intravenoso) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos.
- Brazo CPB: Carboplatino (AUC5) y paclitaxel (175 mg/m² intravenoso) y bevacizumab concomitante (15 mg/kg) cada 3 semanas durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La mayoría de los pacientes, tanto en el brazo CP (80,4%) como en el brazo CPB (78,9%), eran de raza blanca. La mediana de edad era de 60 años en el brazo CP y 59,0 años en el brazo CPB. La mayoría de los pacientes (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) tenían < 65 años de edad. Al inicio, la mayoría de los pacientes tenían un GOG PS de 0 (CP: 82,4%; CPB: 80,7%) o 1 (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). Al inicio, se notificó un GOG PS de 2 en el 0,9% de pacientes en el brazo CP y un 1,2% de pacientes en el brazo CPB.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG). La principal variable secundaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados se presentan en la tabla 22.

Tabla 22. Resultados de eficacia^{1,2} del ensayo GOG-0213

Variable primaria		
Supervivencia global (SG)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana SG (meses)	37,3	42,6
Cociente de riesgo (IC del 95%) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
Valor de p	0,0447	
Cociente de riesgo (IC del 95%) (formulario de inscripción) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
Valor de p	0,0683	
Variable secundaria		
Supervivencia libre de progresión (SLP)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Mediana SLP (meses)	10,2	13,8
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
Valor de p	<0,0001	

¹ Análisis final

² Se determinaron valoraciones de tumor y evaluaciones de la respuesta por parte de los investigadores utilizando el criterio GOG RECIST (guía revisada RECIST (versión 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45:228Y247).

^a Se estimó el Hazard ratio a partir de modelos de hazard proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo libre de platino antes de inscribirse en este ensayo por eCRF (formulario electrónico del informe del caso) y condición de la extirpación quirúrgica secundaria Sí/No (çSí= aleatorizado para someterse a citoreducción o aleatorizado para no someterse a citoreducción; No= no candidato o no aceptó la citoreducción).

^b Estratificado por la duración del tratamiento de intervalo libre antes de inscribirse en este ensayo por el formulario de registro, y la condición de la extirpación quirúrgica secundaria Sí/No.

El ensayo cumplió su objetivo principal de mejorar la SG. El tratamiento con 15 mg/kg de bevacizumab cada 3 semanas en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) durante 6 y hasta 8 ciclos, seguido de bevacizumab hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, resultó en una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la SG comparada con el tratamiento con carboplatino y paclitaxel solo, de acuerdo con los datos derivados de eCRF.

MO22224

El ensayo clínico MO22224 evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia para cáncer de ovario epitelial recurrente resistente a platino, trompa de Falopio o peritoneal primario. Este ensayo clínico fue diseñado como un fase III, abierto, aleatorizado y de dos brazos para la evaluación de bevacizumab más quimioterapia (QT+BV) frente a quimioterapia sola (QT).

En este ensayo clínico se reclutó un total de 361 pacientes a los cuales se les administró o bien quimioterapia (paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada (DLP) sola o en combinación con bevacizumab:

- Brazo QT (quimioterapia sola):
 - Paclitaxel 80 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora los días 1, 8, 15, y 22 cada 4 semanas.
 - Topotecán 4 mg/m² como perfusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8, y 15 cada 4 semanas. Alternativamente, se puede administrar una dosis de 1,25 mg/m² durante 30 minutos los días 1-5 cada 3 semanas.
 - DLP 40 mg/m² como una perfusión intravenosa de 1 mg/min sólo el día 1 cada 4 semanas. Después del ciclo 1, el fármaco se puede administrar como perfusión durante 1 hora.
- Brazo QT + BV (quimioterapia más bevacizumab)
 - La quimioterapia elegida se combinó con bevacizumab 10 mg/kg intravenoso cada 2 semanas (o bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas si se usa en combinación con topotecán 1,25 mg/m² los días 1-5 cada 3 semanas).

Los pacientes seleccionados tenían cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario que mejoraron dentro de los 6 meses de terapia previa con platino consistente en un mínimo de 4 ciclos de tratamiento. Los pacientes debían tener una esperanza de vida ≥ 12 semanas y ninguna radioterapia previa sobre la pelvis o el abdomen. La mayoría de los pacientes eran FIGO Fase IIIC o Fase IV. La mayoría de los pacientes en ambos brazos tenían una puntuación de ECOG PS de 0 (QT: 56,4% vs. QT + BV: 61,2%). El porcentaje de pacientes con una puntuación de ECOG PS de 1 o ≥ 2 fue del 38,7% y de un 5,0% en el brazo QT, y 29,8% y 9,0% en el brazo QT + BV. Se dispone de información sobre la raza en el 29,3% de los pacientes y casi todos ellos eran blancos. La edad media de los pacientes era de 61,0 años (rango: 25-84). Un total de 16 pacientes (4,4%) eran > 75 años. La tasa global de interrupción, debido a acontecimientos adversos fue del 8,8% en el brazo QT y del 43,6% en el brazo QT + BV (principalmente debido a acontecimientos adversos de Grado 2-3) y el tiempo medio de interrupción en el brazo QT + BV fue de 5,2 meses comparado con los 2,4 meses del brazo QT. La tasa de interrupción debida a acontecimientos adversos en el subgrupo de pacientes > 65 años fue del 8,8% en el brazo QT y del 50,0% en el brazo QT + BV. El HR para SLP fue de 0,47 (IC 95%: 0,35, 0,62) y de 0,45 (IC 95%: 0,31, 0,67) para los subgrupos de < 65 y ≥ 65 respectivamente. La variable principal fue la supervivencia libre de progresión, con variables secundarias que incluyen tasa de respuesta objetiva y supervivencia global. Los resultados se presentan en la tabla 23.

Tabla 23. Resultados de Eficacia del Ensayo MO22224

Variable primaria		
Supervivencia libre de progresión*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana SLP (meses)	3,4	6,7
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,379 [0,296; 0,485]	
Valor de p	<0,0001	
Variable secundaria		
Tasa de respuesta objetiva**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
% pacientes con respuesta objetiva	18 (12,5%)	40 (28,2%)
Valor de p	0,0007	
Supervivencia global (análisis final)***		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Mediana SG (meses)	13,3	16,6
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,870 [0,678; 1,116]	
Valor de p	0,2711	

Todos los análisis presentados en esta tabla son análisis estratificados.

* El análisis primario se realizó con una fecha de corte del 14 de noviembre de 2011.

** Pacientes aleatorizados con enfermedad medible al inicio.

*** El análisis final de supervivencia global se realizó cuando se observaron 266 muertes, que representan el 73,7% de los pacientes participantes.

El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Los pacientes recurrentes resistentes a platino tratados únicamente con quimioterapia (paclitaxel, topotecán o DLP) en comparación con los pacientes que recibieron bevacizumab en una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas (o 15 mg/kg cada 3 semanas si se usaba en combinación con topotecán 1,25 mg/m² los días 1-5 cada 3 semanas) en combinación con quimioterapia y que continuaron con bevacizumab hasta progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, tuvieron una mejoría estadística significativa de la SLP. Los análisis exploratorios de la SLP y de SG en la cohorte con quimioterapia mostraron mejoría en todas las cohortes (paclitaxel, topotecán y DLP) con la adición de bevacizumab. Los resultados se resumen en la tabla 24.

Tabla 24. Análisis exploratorio de la SLP y SG en la cohorte con quimioterapia

	CT	CT+BV
Paclitaxel	n=115	
Mediana SG (meses)	3,9	9,2
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,47 [0,31; 0,72]	
Mediana SG (meses)	13,2	22,4
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,64 [0,41; 0,99]	
Topotecán	n=120	
Mediana SG (meses)	2,1	6,2
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,28 [0,18; 0,44]	
Mediana SG (meses)	13,3	13,8
Cociente de riesgo (IC del 95%)	1,07 [0,70; 1,63]	
DLP	n=126	
Mediana SG (meses)	3,5	5,1
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,53 [0,36; 0,77]	
Mediana SG (meses)	14,1	13,7
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,91 [0,61; 1,35]	

Cáncer de cuello uterino

GOG-0240

En el estudio GOG-0240, un ensayo en fase III aleatorizado, abierto, multicéntrico y de cuatro grupos, se evaluó la eficacia y la seguridad de bevacizumab en combinación con quimioterapia (paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán) en el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Un total de 452 pacientes se aleatorizaron para recibir uno de los siguientes tratamientos:

- Paclitaxel 135 mg/m² intravenoso durante 3 horas en el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso en el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas en el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso en el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 24 horas en el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso en el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 135 mg/m² intravenoso durante 24 horas en el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso en el día 2 en combinación con bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas en el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso en el día 2 en combinación con bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 2 (cada 3 semanas); o paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas en el día 1 y cisplatino 50 mg/m² intravenoso en el día 2 en combinación con bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 1 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas en el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² intravenoso durante 30 minutos en los días 1 a 3 (cada 3 semanas)
- Paclitaxel 175 mg/m² intravenoso durante 3 horas en el día 1 y topotecán 0,75 mg/m² intravenoso durante 30 minutos en los días 1 a 3 en combinación con bevacizumab 15 mg/kg intravenoso en el día 1 (cada 3 semanas)

Los pacientes elegibles padecían carcinoma de células escamosas persistente, recidivante o metastásico, carcinoma adenoescamoso o adenocarcinoma de cuello uterino que no era susceptible de tratamiento con cirugía y/o radioterapia, y que no habían recibido tratamiento previo con bevacizumab u otros inhibidores del VEGF o agentes dirigidos contra el receptor del VEGF.

La mediana de edad fue de 46,0 años (intervalo: 20-83) en el grupo de quimioterapia únicamente y 48 años (intervalo: 22-85) en el grupo de quimioterapia + bevacizumab; y el 9,3 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia únicamente y el 7,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia + bevacizumab eran mayores de 65 años.

De los 452 pacientes aleatorizados al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (80,0 % en el grupo de quimioterapia únicamente y 75,3 % en el grupo de quimioterapia + bevacizumab), tenían carcinoma de células escamosas (67,1 % en el grupo de quimioterapia únicamente y 69,6 % en el grupo de quimioterapia + bevacizumab), tenían enfermedad persistente/recidivante (83,6 % en el grupo de quimioterapia únicamente y 82,8 % en el grupo de quimioterapia + bevacizumab), tenían 1 o 2 localizaciones metastásicas (72,0 % en el grupo de quimioterapia únicamente y 76,2 % en el grupo de quimioterapia + bevacizumab), tenían afectación ganglionar (50,2 % en el grupo de quimioterapia únicamente y 56,4 % en el grupo de quimioterapia + bevacizumab) y tenían un intervalo libre de platino ≥ 6 meses (72,5 % en el grupo de quimioterapia únicamente y 64,4 % en el grupo de quimioterapia + bevacizumab).

El criterio de valoración de eficacia principal fue la supervivencia global. Los criterios de

valoración de eficacia secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva. Los resultados del análisis principal y el análisis de seguimiento se presentan para el tratamiento con bevacizumab y el tratamiento de estudio en la tabla 25 y la tabla 26, respectivamente.

Tabla 25. Resultados de eficacia del estudio GOG-0240 del tratamiento con bevacizumab

	Quimioterapia (n=225)	Quimioterapia + bevacizumab (n=227)
Variable primaria		
Supervivencia global – Análisis principal⁶		
Mediana (meses) ¹	12,9	16,8
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,74 [0,58; 0,94] (Valor p ⁵ = 0,0132)	
Supervivencia global – Análisis de seguimiento⁷		
Mediana (meses) ¹	13,3	16,8
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,76 [0,62; 0,94] (Valor p ^{5,8} = 0,0126)	
Variabales secundarias		
Supervivencia libre de progresión – Análisis principal⁶		
Mediana SLP (meses) ¹	6,0	8,3
Cociente de riesgo (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,66 [0,54; 0,81] (Valor p ⁵ < 0,0001)	
Mejor respuesta global – Análisis principal⁶		
Pacientes que respondieron bien (tasa de respuesta ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
IC del 95 % para las tasas de respuesta ³	[27,6 %; 40,4 %]	[38,8%; 52,1%]
Diferencia en las tasas de respuesta	11,60 %	
IC del 95 % para la diferencia en las tasas de respuesta ⁴	[2,4 %; 20,8 %]	
Valor p (prueba de la χ^2)	0,0117	

¹ Estimaciones de Kaplan-Meier

² Pacientes y porcentaje de pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmado, porcentaje calculado en pacientes con enfermedad medible al inicio del estudio

³ IC del 95 % para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson-Clopper

⁴ IC del 95 % aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de Hauck-Anderson

⁵ Prueba del orden logarítmico (distribuida)

⁶ El análisis principal se realizó con una fecha de corte de datos del 12 de diciembre de 2012 y se considera el análisis final

⁷ El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de datos del 7 de marzo de 2014

⁸ El valor p se muestra únicamente con fines descriptivos

Tabla 26. Resultados de supervivencia global del estudio GOG-0240 del tratamiento de estudio

Comparación de tratamientos	Otro factor	Supervivencia global – análisis principal ¹ Cociente de riesgo (IC del 95 %)	Supervivencia global – análisis de seguimiento ² Cociente de riesgo (IC del 95 %)
Bevacizumab vs No bevacizumab	Cisplatino+paclitaxel	0,72 (0,51; 1,02) (17,5 vs 14,3 meses; p = 0,0609)	0,75 (0,55; 1,01) (17,5 vs 15,0 meses; p = 0,0584)
	Topotecán+paclitaxel	0,76 (0,55; 1,06) (14,9 vs 11,9 meses; p = 0,1061)	0,79 (0,59; 1,07) (16,2 vs 12,0 meses; p = 0,1342)
Topotecán+paclitaxel vs Cisplatino+paclitaxel	Bevacizumab	1,15 (0,82; 1,61) (14,9 vs 17,5 meses; p = 0,4146)	1,15 (0,85; 1,56) (16,2 vs 17,5 meses; p = 0,3769)
	No bevacizumab	1,13 (0,81; 1,57) (11,9 vs 14,3 meses; p = 0,4825)	1,08 (0,80; 1,45) (12,0 vs 15,0 meses; p = 0,6267)

¹ El análisis principal se realizó con una fecha de corte de datos del 12 de diciembre de 2012 y se considera el análisis final

² El análisis de seguimiento se realizó con una fecha de corte de datos del 7 de marzo de 2014, los valores p se muestran únicamente con fines descriptivos

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con bevacizumab en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de mama, adenocarcinoma de colon y recto, cáncer de pulmón (carcinoma de células pequeñas y no microcítico), cáncer de riñón y de la pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma de la médula renal y tumor rabdoide del riñón), carcinoma ovárico (excluyendo rhabdomiosarcoma y tumores de células germinales), carcinoma de trompa de Falopio (excluyendo rhabdomiosarcoma y tumores de células germinales) carcinoma peritoneal (excluyendo blastomas y sarcomas) y carcinoma de cuello y cuerpo uterino.

Glioma de alto grado

En dos estudios previos con un total de 30 niños de edad >3 años con glioma de alto grado recidivante o progresivo no se observó actividad antitumoral cuando fueron tratados con bevacizumab e irinotecán (CPT-11). No hay información suficiente para determinar la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños con glioma de alto grado recién diagnosticado.

- En un estudio de un solo grupo (PBTC-022), 18 niños con glioma de alto grado no protuberancial recidivante o progresivo (incluidos 8 con glioblastoma [grado IV de la OMS], 9 con astrocitoma anaplásico [grado III] y 1 con oligodendroglioma anaplásico [grado III]) fueron tratados con bevacizumab (10 mg/kg) con dos semanas de diferencia y luego con bevacizumab en combinación con CPT-11 (125-350 mg/m²) una vez cada dos semanas hasta la progresión. No hubo respuestas radiológicas objetivas (parciales o totales) (criterios de MacDonald). La toxicidad y las reacciones adversas incluyeron hipertensión arterial y fatiga, así como isquemia del SNC con déficit neurológico agudo.
- En una serie retrospectiva realizada en un único centro, 12 niños con glioma de alto grado recidivante o progresivo (3 con grado IV de la OMS y 9 con grado III) fueron tratados consecutivamente (de 2005 a 2008) con bevacizumab (10 mg/kg) e irinotecán (125 mg/m²) cada 2 semanas. Hubo 2 respuestas parciales y ninguna completa (criterios de MacDonald).

En el estudio en fase II aleatorizado (BO25041), un total de 121 pacientes con edades entre ≥3 años y <18 años con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado se trataron con radioterapia (RT) posoperatoria y temozolomida (T) adyuvante con y sin bevacizumab: 10 mg/kg cada 2 semanas por vía intravenosa.

El estudio no cumplió con el criterio de valoración principal de demostrar una mejora significativa de la supervivencia libre de acontecimientos (SLA) (evaluado por el comité central de revisión radiológica [CCRR]) cuando bevacizumab se añadió al grupo de RT/T en comparación con RT/T únicamente (CR = 1,44; IC del 95 %: 0,90; 2,30). Estos resultados concuerdan con los de varios análisis de sensibilidad y en subgrupos clínicamente relevantes. Los resultados de todos los criterios de valoración secundarios (SLA evaluada por el investigador, TRG y SG) no mostraron mejoras relacionadas con la adición de bevacizumab al grupo de RT/T en comparación con el grupo de RT/T únicamente.

La adición de bevacizumab a RT/T no demostró beneficio clínico en el estudio BO25041 en 60 pacientes pediátricos evaluables con glioma supratentorial o infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado (GAG) recién diagnosticado (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

Sarcoma de tejidos blandos

En un estudio en fase II aleatorizado (BO20924), un total de 154 pacientes con edades entre ≥6 meses y <18 años con sarcoma metastásico de tejidos blandos rhabdomiosarcoma y no rhabdomiosarcoma recién diagnosticado recibieron el tratamiento estándar (inducción con

IVADO/IVA +/- tratamiento local seguido de vinorelbina y ciclofosfamida en mantenimiento) con o sin bevacizumab (2,5 mg/kg/semana) con una duración total del tratamiento de aproximadamente 18 meses. En el momento del análisis principal final, el criterio de valoración principal de SLA no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento según una revisión central independiente, con un CR de 0,93 (IC del 95 %: 0,61, 1,41; valor $p = 0,72$).

La diferencia en la TRG según una revisión central independiente fue del 18 % (IC: 0,6 %, 35,3 %) entre los dos grupos de tratamiento en los pocos pacientes que presentaron tumor evaluable al inicio del estudio y tuvieron una respuesta confirmada antes de recibir cualquier tratamiento local: 27/75 pacientes (36,0 %, IC del 95 %: 25,2 %, 47,9 %) en el grupo de quimioterapia y 34/63 pacientes (54,0 %, IC del 95 %: 40,9 %, 66,6 %) en el grupo de Bv + quimioterapia. Los análisis de Supervivencia Global (SG) final no mostraron un beneficio clínico significativo en la adición de bevacizumab a quimioterapia en esta población de pacientes.

La adición de bevacizumab al tratamiento estándar no demostró ningún beneficio clínico en el ensayo clínico BO20924 en 71 pacientes pediátricos evaluables (de 6 meses a menos de 18 años) con sarcoma metastásico de tejidos blandos rhabdomyosarcoma y no rhabdomyosarcoma (ver sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

La incidencia de reacciones adversas, incluidas reacciones adversas y reacciones adversas graves de grado ≥ 3 , fue similar entre los dos grupos de tratamiento. No se produjeron casos de reacciones adversas que condujeran a la muerte en ninguno de los grupos de tratamiento; todas las muertes se atribuyeron a la progresión de la enfermedad. La adición de bevacizumab al tratamiento estándar multimodal fue tolerada en esta población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión intravenosa. La velocidad de perfusión se estableció según 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.

Distribución

El valor típico para el volumen central (V_c) fue de 2,73 l y 3,28 l para mujeres y hombres, respectivamente, los cuales están dentro del intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor típico del volumen periférico (V_p) fue de 1,69 l y 2,35 l para mujeres y hombres, respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor V_c (+20 %) que las mujeres.

Biotransformación

La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única intravenosa de ^{125}I -bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se une al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de las IgG endógenas, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluidas las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación a través de los riñones y el hígado. La unión al receptor FcRn protege a la IgG del metabolismo celular y prolonga su semivida de eliminación terminal.

Eliminación

El valor del aclaramiento es, en promedio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para mujeres y hombres, respectivamente. Tras corregir en función del peso corporal, los hombres tuvieron un aclaramiento de bevacizumab más alto (+17 %) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente típica y 20 días para un paciente típico.

Niveles bajos de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7 % más rápido en pacientes con una alta carga tumoral en comparación con un paciente típico con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales

La farmacocinética poblacional se analizó en pacientes adultos y pediátricos para evaluar los efectos de las características demográficas. En adultos, los resultados no mostraron diferencias significativas en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Insuficiencia renal

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, ya que los riñones no son un órgano importante para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Insuficiencia hepática

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática, ya que el hígado no es un órgano importante para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

Población pediátrica

La farmacocinética de bevacizumab se evaluó en 152 niños, adolescentes y adultos jóvenes (de 7 meses a 21 años, de 5,9 a 125 kg) en 4 ensayos clínicos utilizando un modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados farmacocinéticos muestran que el aclaramiento y el volumen de distribución de bevacizumab fueron comparables entre pacientes pediátricos y adultos jóvenes, cuando se normalizaron por el peso corporal, con una tendencia a la exposición menor a medida que disminuyó el peso corporal. La edad no se relacionó con la farmacocinética de bevacizumab cuando se tuvo en cuenta el peso corporal.

La farmacocinética de bevacizumab fue bien caracterizada por el modelo de farmacocinética (FC) poblacional pediátrico para 70 pacientes en el estudio BO20924 (de 1,4 a 17,6 años; de 11,6 a 77,5 kg) y 59 pacientes en el estudio BO25041 (de 1 a 17 años; de 11,2 a 82,3 kg). En el estudio BO20924, la exposición a bevacizumab fue generalmente inferior a la de un paciente adulto típico a la misma dosis. En el estudio BO25041, la exposición a bevacizumab fue similar a la de un adulto típico a la misma dosis. En ambos estudios, bevacizumab tuvo una tendencia a la exposición menor a medida que disminuyó el peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de hasta 26 semanas de duración en macacos cangrejeros, se observó displasia fiseal en animales jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos, a concentraciones séricas medias de bevacizumab por debajo de las concentraciones séricas medias terapéuticas humanas esperadas. En conejos, se demostró 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, se puede esperar un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que los estudios de toxicidad a dosis repetidas en animales han mostrado una inhibición de la maduración de los

folículos ováricos, una disminución/ausencia de cuerpos lúteos y una disminución relacionada en el peso de los ovarios y útero, así como una disminución en el número de ciclos menstruales.

Se ha demostrado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Los efectos observados incluyeron disminuciones en el peso corporal materno y fetal, un mayor número de reabsorciones fetales y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales macroscópicas y esqueléticas específicas. Se observaron respuestas fetales adversas con todas las dosis estudiadas, de las cuales la dosis más baja dio lugar a concentraciones séricas medias aproximadamente 3 veces mayores que en humanos que recibieron 5 mg/kg cada 2 semanas. Se proporciona información sobre las malformaciones fetales observadas en la fase posterior a la comercialización en la sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia, y en la sección 4.8 Reacciones adversas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Ácido succínico
Edetato disódico
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

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

Vial (sin abrir)

3 años.

Vial (abierto)

Medicamento diluido

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante un periodo de hasta 35 días entre 2°C y 8°C tras la dilución y un periodo hasta 48 horas a temperaturas que no superen los 30°C en una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en 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 tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

4 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma butílica) con 100 mg de bevacizumab.
16 ml de solución en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (goma butílica) con 400 mg de bevacizumab.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No agitar el vial.

Zirabev debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas para garantizar la esterilidad de la solución preparada. Se debe usar una jeringa y aguja estériles para preparar Zirabev.

La cantidad necesaria de bevacizumab se debe extraer y diluir con una solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab se debe mantener dentro del intervalo de 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml. En la mayoría de las ocasiones, la cantidad necesaria de Zirabev se puede diluir con una solución inyectable de cloruro sódico al 0,9 % hasta un volumen total de 100 ml.

Los productos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de partículas o decoloración antes de la administración.

No se han observado incompatibilidades entre Zirabev y las bolsas o los equipos de perfusión de cloruro de polivinilo o poliolefina.

Zirabev es para un solo uso, debido a que el medicamento no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1344/001 100 mg/4 ml vial
EU/1/18/1344/002 400 mg/16 ml vial

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

Fecha de la primera autorización: 14 de febrero de 2019.

Fecha de la última revalidación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes.

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zirabev 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
bevacizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de bevacizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, ácido succínico, edetato disódico, polisorbato 80, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 4 ml
100 mg/4 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa tras su dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1344/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zirabev 25 mg/ml concentrado estéril
Bevacizumab
IV tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/4 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zirabev 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
bevacizumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 400 mg de bevacizumab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, ácido succínico, edetato disódico, polisorbato 80, hidróxido de sodio, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial de 16 ml
400 mg/16 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa tras su dilución
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1344/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Zirabev 25 mg/ml concentrado estéril
Bevacizumab
IV tras la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

400 mg/16 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Zirabev 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión bevacizumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zirabev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zirabev
3. Cómo usar Zirabev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zirabev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zirabev y para qué se utiliza

Zirabev contiene el principio activo bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado (un tipo de proteína que normalmente es producida por el sistema inmunitario para ayudar al organismo a defenderse de las infecciones y el cáncer). Bevacizumab se une de forma selectiva a una proteína llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se localiza en el revestimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos del organismo. La proteína VEGF hace que los vasos sanguíneos crezcan dentro de los tumores, estos vasos sanguíneos proporcionan nutrientes y oxígeno al tumor. Una vez que el bevacizumab se une al VEGF, se evita el crecimiento del tumor mediante el bloqueo del crecimiento de los vasos sanguíneos que proporcionan los nutrientes y el oxígeno al tumor.

Zirabev es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado en el intestino grueso, es decir, en el colon o el recto. Zirabev se administrará en combinación con un tratamiento de quimioterapia que contenga un medicamento fluoropirimidínico.

Zirabev también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de mama, se administrará con un medicamento quimioterápico llamado paclitaxel o capecitabina.

Zirabev también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Zirabev se administrará junto con un régimen de quimioterapia que contenga platino.

Zirabev se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado cuando las células cancerosas tienen mutaciones específicas en una proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Zirabev se administrará en combinación con erlotinib.

Zirabev también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de riñón avanzado. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de riñón, se administrará con otro tipo de medicamento llamado interferón.

Zirabev se utiliza también para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario. Cuando se utilice en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario, se administrará en combinación con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad de al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, Zirabev se administrará en combinación con carboplatino y gemcitabina o con carboplatino y paclitaxel.

Cuando se utiliza en aquellos pacientes adultos con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primario que tengan una recaída de su enfermedad de al menos 6 meses después desde la última vez en que fueron tratados con un régimen de quimioterapia con platino, Zirabev se administrará en combinación con paclitaxel o topotecán, o doxorubicina liposomal pegilada.

Zirabev también se usa para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico. Zirabev se administrará en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán en pacientes que no puedan recibir tratamiento con platino.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Zirabev

No use Zirabev

- si es alérgico a bevacizumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si es alérgico a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados;
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Zirabev

- Su médico debe registrar la marca comercial y el número de lote de su medicamento.
- Es posible que Zirabev aumente el riesgo de presentar perforaciones en la pared del intestino. Si tiene alguna afección que produzca inflamación en el abdomen (p.ej., diverticulitis, úlceras de estómago, colitis producida por la quimioterapia), consulte con su médico.
- Zirabev puede aumentar el riesgo de presentar una conexión o pasaje anormal entre dos órganos o vasos sanguíneos. El riesgo de presentar conexiones entre la vagina y cualquier parte del intestino puede aumentar si tiene cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.
- Este medicamento puede aumentar el riesgo de hemorragias o aumentar el riesgo de problemas con la cicatrización después de una intervención quirúrgica. Si va a someterse a una operación, si se ha sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días o si todavía tiene una herida sin cicatrizar después de la intervención quirúrgica, no debe recibir este medicamento.
- Zirabev puede aumentar el riesgo de presentar infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si tiene perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización.
- Zirabev puede aumentar la incidencia de tensión arterial alta. Si tiene tensión arterial alta que no está controlada adecuadamente con medicamentos para la tensión arterial alta, consulte a su médico, ya que es importante asegurarse de que su tensión está bajo control antes de comenzar el tratamiento con Zirabev.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

- Este medicamento aumenta el riesgo de que aparezcan proteínas en la orina, especialmente si ya tiene la tensión arterial alta.
- El riesgo de presentar coágulos sanguíneos en sus arterias (un tipo de vaso sanguíneo) puede aumentar si tiene más de 65 años, si tiene diabetes o si ha tenido coágulos sanguíneos en sus arterias previamente. Consulte con su médico, ya que los coágulos sanguíneos pueden dar lugar a un ataque cardíaco y un ictus.
- Zirabev también puede aumentar el riesgo de presentar coágulos sanguíneos en sus venas (un tipo de vaso sanguíneo).
- Este medicamento puede producir hemorragias, especialmente hemorragias relacionadas con el tumor. Consulte a su médico si usted o su familia tienden a sufrir problemas de hemorragias o si está tomando medicamentos para diluir la sangre por cualquier razón.
- Es posible que Zirabev produzca hemorragias en y alrededor de su cerebro. Consulte con su médico si padece cáncer metastásico que afecte a su cerebro.
- Es posible que Zirabev aumente el riesgo de hemorragia en los pulmones, incluido toser o escupir sangre. Consulte con su médico si ha notado esto previamente.
- Zirabev puede aumentar el riesgo de que el corazón se debilite. Es importante que informe a su médico si alguna vez ha recibido antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, un tipo específico de quimioterapia que se usa para tratar algunos tipos de cáncer), si ha recibido radioterapia en el pecho o si padece alguna enfermedad cardíaca.
- Este medicamento puede producir infecciones y disminuir el número de neutrófilos (un tipo de célula sanguínea importante para la protección frente a las bacterias).
- Es posible que Zirabev produzca hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas) y/o reacciones a la perfusión (reacciones relacionadas con la inyección del medicamento). Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si ha experimentado previamente problemas tras una inyección como, por ejemplo, mareos/sensación de desmayo, dificultad para respirar, hinchazón o erupción cutánea.
- Un efecto adverso neurológico raro denominado síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) se ha relacionado con el tratamiento con bevacizumab. Si tiene dolor de cabeza, alteraciones en la visión, confusión o convulsiones con o sin tensión arterial alta, contacte con su médico.

Consulte a su médico, incluso si cualquiera de las situaciones arriba indicadas solo le ha ocurrido en el pasado.

Antes de recibir Zirabev o durante el tratamiento con Zirabev:

- si tiene o ha tenido dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente, informe a su médico y a su dentista inmediatamente;
- si necesita someterse a un tratamiento dental invasivo o cirugía dental, informe a su dentista que está recibiendo Zirabev, en particular cuando también está recibiendo o ha recibido una inyección de bifosfonato en la sangre.

Puede que le recomienden que se haga un chequeo dental antes de comenzar el tratamiento con Zirabev.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Zirabev en niños y adolescentes menores de 18 años porque no se ha

establecido la seguridad y el beneficio en estos pacientes.

Se han notificado casos de muerte de tejido óseo (osteonecrosis) en huesos distintos a la mandíbula en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Otros medicamentos y Zirabev

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

La combinación de Zirabev con otro medicamento llamado malato de sunitinib (prescrito para el cáncer renal y gastrointestinal) puede producir efectos adversos graves. Consulte con su médico para asegurarse que no combina estos medicamentos.

Informe a su médico si está usando tratamientos a base de platino o taxanos para el cáncer de mama metastásico o de pulmón. Estos tratamientos en combinación con Zirabev pueden aumentar el riesgo de efectos adversos graves.

Informe a su médico si ha recibido recientemente o está recibiendo radioterapia.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No debe usar este medicamento si está embarazada. Zirabev puede dañar al feto, ya que puede detener la formación de nuevos vasos sanguíneos. Su médico le recomendará que utilice métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Zirabev y durante al menos 6 meses después de la última dosis de Zirabev.

Informe a su médico inmediatamente si está embarazada, se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento o tiene intención de quedarse embarazada en un futuro próximo.

No debe dar el pecho a su bebé durante el tratamiento con Zirabev y durante al menos 6 meses después de la última dosis de Zirabev, ya que este medicamento puede interferir con el crecimiento y desarrollo de su bebé.

Zirabev puede afectar a la fertilidad femenina. Consulte a su médico para obtener más información.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se ha demostrado que Bevacizumab reduzca su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Sin embargo, se han notificado somnolencia y desmayos con el uso de bevacizumab. Si experimenta síntomas que afectan a su visión o concentración, o a su capacidad de reacción, no conduzca ni use máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Zirabev contiene sodio

Este medicamento contiene 3,0 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 4 ml. Esto equivale al 0,15 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 12,1 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 16 ml. Esto equivale al 0,61 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Dependiendo de su peso corporal y su dosis de Zirabev, podría recibir varios viales. Esto debe tenerse en cuenta si sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar Zirabev

Dosis y frecuencia de administración

La dosis de Zirabev necesaria depende de su peso y del tipo de cáncer a tratar. La dosis recomendada es de 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico le recetará la dosis de Zirabev adecuada para usted. Recibirá Zirabev una vez cada 2 o 3 semanas. El número de perfusiones que reciba dependerá de cómo responda al tratamiento y debe continuar recibiendo este medicamento hasta que Zirabev no detenga el crecimiento del tumor. Su médico hablará de esto con usted.

Forma y vía de administración

Zirabev es un concentrado para solución para perfusión. Según la dosis que le hayan recetado, una fracción o todo el contenido del vial de Zirabev se diluirá con una solución de cloruro sódico antes de su uso. Un médico o un enfermero le administrará esta solución diluida de Zirabev mediante perfusión intravenosa (por goteo en una vena). La primera perfusión se administrará durante 90 minutos. Si la tolera bien, la segunda perfusión se podrá administrar durante 60 minutos. Las perfusiones posteriores se podrán administrar durante 30 minutos.

La administración de Zirabev se debe interrumpir temporalmente:

- si presenta tensión arterial alta grave que requiera tratamiento con medicamentos para la tensión;
- si tiene problemas de cicatrización tras una intervención quirúrgica;
- si se ha sometido a una intervención quirúrgica.

La administración de Zirabev se debe suspender de forma permanente si presenta:

- tensión arterial alta grave que no se pueda controlar con medicamentos para la tensión; o en caso de que se produzca un aumento repentino y grave de la tensión;
- presencia de proteínas en la orina acompañada de hinchazón del cuerpo;
- una perforación en la pared del intestino;
- una conexión o pasaje anormal de tipo tubular entre la tráquea y el esófago, entre los órganos internos y la piel, entre la vagina y cualquier parte del intestino o entre otros tejidos que normalmente no están conectados (fistula) y que su médico considera grave;
- infecciones graves de la piel o capas más profundas debajo de la piel;
- un coágulo sanguíneo en las arterias;
- un coágulo sanguíneo en los vasos sanguíneos de los pulmones;
- cualquier hemorragia grave.

Si usa más Zirabev del que debe

- Puede presentar una migraña grave. Si esto sucede, debe consultar a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó usar Zirabev

- Su médico decidirá cuándo se le debe administrar la siguiente dosis de Zirabev. Consulte esto con tu médico.

Si interrumpe el tratamiento con Zirabev

La interrupción del tratamiento con Zirabev puede detener su efecto sobre el crecimiento del tumor. No interrumpa el tratamiento con Zirabev a menos que lo haya consultado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero,

incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos enumerados a continuación se han observado cuando se administró bevacizumab en combinación con quimioterapia. Esto no significa necesariamente que estos efectos adversos fueran causados exclusivamente por bevacizumab.

Reacciones alérgicas

Si tiene una reacción alérgica, informe a su médico o a un miembro del personal sanitario inmediatamente. Los signos pueden incluir: dificultad para respirar o dolor en el pecho. También podría experimentar enrojecimiento o rubor de la piel o erupción, escalofríos y temblores, sensación de mareo (náuseas) o sensación de malestar (vómitos), hinchazón, mareos, taquicardia y pérdida del conocimiento.

Debe buscar asistencia médica inmediatamente si sufre cualquiera de los efectos adversos que se mencionan a continuación.

Los efectos adversos graves que pueden ser **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- tensión arterial alta,
- sensación de entumecimiento u hormigueo en manos o pies,
- disminución del número de células sanguíneas, incluidos los glóbulos blancos, que ayudan a luchar frente a las infecciones (esto puede ir acompañado de fiebre), y las plaquetas, que ayudan a que la sangre coagule,
- sensación de debilidad y falta de energía,
- cansancio,
- diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Los efectos adversos graves que pueden ser **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) incluyen:

- perforación del intestino,
- sangrado, incluida la hemorragia en los pulmones en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico,
- bloqueo de las arterias por un coágulo sanguíneo,
- bloqueo de las venas por un coágulo sanguíneo,
- bloqueo de los vasos sanguíneos de los pulmones por un coágulo sanguíneo,
- bloqueo de las venas de las piernas por un coágulo sanguíneo,
- insuficiencia cardíaca,
- problemas con la cicatrización tras una intervención quirúrgica,
- enrojecimiento, descamación, dolor a la palpación, dolor o ampollas en los dedos o pies,
- disminución del número de glóbulos rojos en la sangre,
- falta de energía,
- trastornos en el estómago e intestino,
- dolor muscular y articular, debilidad muscular,
- sequedad de boca combinada con sed y/o cantidad de orina reducida o de color oscuro,
- inflamación del revestimiento húmedo de la boca y el intestino, de los pulmones y las vías respiratorias, del aparato reproductor y de las vías urinarias,
- llagas en la boca y el tubo que va desde la boca hasta el estómago, que pueden ser dolorosas y causar dificultad para tragar,
- dolor, incluido dolor de cabeza, dolor de espalda, en la pelvis y regiones anales,
- focos localizados de pus,
- infección, y en particular infección en la sangre o vejiga,
- disminución del riego sanguíneo al cerebro o ictus,
- somnolencia,
- hemorragia nasal,
- aumento del ritmo cardíaco (pulso),
- obstrucción intestinal,
- análisis de orina anormal (proteínas en la orina),

- dificultad para respirar o bajos niveles de oxígeno en la sangre,
- infecciones de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel,
- fístula: conexión o pasaje anormal de tipo tubular entre órganos internos y la piel u otros tejidos que normalmente no están conectados, incluidas las comunicaciones entre la vagina y el intestino en pacientes con cáncer de cuello uterino,
- reacciones alérgicas (los signos pueden incluir dificultad para respirar, enrojecimiento de la cara, erupción cutánea, tensión arterial baja o tensión arterial alta, niveles bajos de oxígeno en la sangre, dolor en el pecho o náuseas/vómitos).

Los efectos adversos graves que pueden ser **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 pacientes) incluyen:

- reacción alérgica grave, repentina con dificultad para respirar, hinchazón, mareos, taquicardia, sudoración y pérdida del conocimiento (shock anafiláctico).

Los efectos adversos graves de frecuencia **no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) incluyen:

- infecciones graves de la piel o de las capas más profundas debajo de la piel, especialmente si tenía perforaciones en la pared intestinal o problemas con la cicatrización,
- un efecto negativo en la capacidad de la mujer para tener hijos (ver los párrafos a continuación de la lista de efectos adversos para obtener más recomendaciones),
- una afección cerebral con síntomas que incluyen convulsiones (ataques), dolor de cabeza, confusión y alteraciones en la visión (síndrome de encefalopatía reversible posterior o SERP),
- síntomas que indican cambios en la función normal del cerebro (dolores de cabeza, alteraciones en la visión, confusión o convulsiones) y tensión arterial alta,
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- obstrucción de pequeños vasos sanguíneos en el riñón,
- tensión arterial anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones que hace que el lado derecho del corazón trabaje más de lo normal,
- perforación en la pared del cartílago que separa los orificios nasales,
- perforación en el estómago o intestino,
- úlcera o perforación en el revestimiento del estómago o del intestino delgado (estos signos pueden incluir dolor abdominal, sensación de hinchazón, heces negras, heces con sangre o sangre en el vómito),
- hemorragia de la parte inferior del intestino grueso,
- lesiones en las encías con el hueso de la mandíbula expuesto que no se curan y pueden estar asociadas con dolor e inflamación de los tejidos circundantes (ver los párrafos a continuación de la lista de efectos adversos para obtener más recomendaciones),
- perforación de la vesícula biliar (los síntomas y signos pueden incluir dolor abdominal, fiebre y náuseas/vómitos).

Debe buscar asistencia médica tan pronto como sea posible si sufre cualquiera de los efectos adversos mencionados a continuación.

Los efectos adversos **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves incluyen:

- estreñimiento,
- pérdida del apetito,
- fiebre,
- problemas oculares (incluido el aumento de la producción de lágrimas),
- alteraciones del habla,
- alteraciones del gusto,
- goteo nasal,
- piel seca, descamación e inflamación de la piel, cambios en el color de la piel,
- pérdida de peso,
- hemorragia nasal.

Los efectos adversos **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) que no fueron graves incluyen:

- cambios en la voz y ronquera.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un mayor riesgo de experimentar los siguientes efectos adversos:

- coágulo sanguíneo en las arterias que puede provocar un ictus o un ataque cardíaco,
- reducción en la cantidad de glóbulos blancos en la sangre y en las células que ayudan a que la sangre se coagule,
- diarrea,
- náuseas,
- dolor de cabeza,
- cansancio,
- tensión arterial alta.

Zirabev también puede provocar cambios en las pruebas de laboratorio que le haga su médico. Estos incluyen un número reducido de glóbulos blancos en la sangre, en particular neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco que ayuda a proteger contra infecciones) en la sangre; presencia de proteínas en la orina; disminución de potasio, sodio o fósforo (un mineral) en la sangre; aumento del azúcar en la sangre; aumento de la fosfatasa alcalina (una enzima) en la sangre; aumento de la creatinina sérica (una proteína que se evalúa en un análisis de sangre para ver cómo están funcionando los riñones); disminución de la hemoglobina (una proteína que se encuentra en los glóbulos rojos y que transporta oxígeno), que pueden ser graves.

Dolor en la boca, dientes y/o mandíbula, hinchazón o llagas dentro de la boca, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente. Estos podrían ser signos y síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y dentista inmediatamente si experimenta alguno de ellos.

Las mujeres premenopáusicas (mujeres que tienen ciclo menstrual) pueden notar que sus menstruaciones se vuelven irregulares o desaparecen y pueden experimentar una disminución de la fertilidad. Si está considerando tener hijos, debe hablar de esto con su médico antes de que comience su tratamiento.

Zirabev se ha desarrollado y fabricado para tratar el cáncer inyectándolo en el torrente sanguíneo. No se ha desarrollado ni fabricado para su inyección en el ojo. Por lo tanto, no está autorizado para ser utilizado de esta manera. Cuando Zirabev se inyecta directamente en el ojo (uso no aprobado), se pueden producir los siguientes efectos secundarios:

- infección o inflamación del globo ocular,
- enrojecimiento del ojo, pequeñas partículas o manchas en la visión (moscas flotantes), dolor ocular,
- visión de destellos de luz con moscas flotantes, con progresión a la pérdida de algo de la visión,
- aumento de la presión ocular,
- hemorragia en el ojo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zirabev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje exterior y en la etiqueta del vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

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

La solución para perfusión se debe administrar inmediatamente tras su dilución. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento en uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 h entre 2°C y 8°C, a menos que las soluciones de perfusión se hayan preparado en un ambiente estéril. Cuando la dilución tenga lugar en un ambiente estéril, Zirabev será estable tras la dilución durante un período de hasta 35 días conservado entre 2°C y 8°C tras la dilución y por un período hasta 48 horas a temperaturas que no excedan los 30°C.

No utilice Zirabev si observa partículas o decoloración antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zirabev

- El principio activo es bevacizumab. Cada ml de concentrado contiene 25 mg de bevacizumab.
Cada vial de 4 ml contiene 100 mg de bevacizumab.
Cada vial de 16 ml contiene 400 mg de bevacizumab.
- Los demás componentes son sacarosa, ácido succínico, edetato disódico, polisorbato 80, hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2, “Zirabev contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Zirabev es un concentrado para solución para perfusión. El concentrado es un líquido de incoloro a marrón claro y de transparente a ligeramente opalescente en un vial de cristal con un tapón de goma. Cada vial contiene 100 mg de bevacizumab en 4 ml de solución o 400 mg de bevacizumab en 16 ml de solución. Cada envase de Zirabev contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV, Hoge Wei 10, Zaventem, 1930, Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel: +370 5 251 4000

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.