

Su introducción a

INJECTION

Zirabev[®]
bevacizumab-bvzr



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

Posibles efectos secundarios graves

Cada persona reacciona de forma diferente al tratamiento con ZIRABEV, por lo que es importante saber cuáles son los efectos secundarios. ZIRABEV puede causar efectos secundarios graves que pueden ser potencialmente mortales. Su médico suspenderá el tratamiento si se produce algún efecto secundario grave. **Asegúrese de ponerse en contacto con su equipo de atención de la salud si hay algún signo de estos efectos secundarios.**

Efectos secundarios más graves (no frecuentes, pero a veces mortales):

- **Perforación gastrointestinal.** Un orificio que se forma en el estómago o el intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, estreñimiento o fiebre.
- **Heridas que no se curan.** Un corte realizado durante la cirugía puede cicatrizar lentamente o no curarse completamente. No se someta a una intervención quirúrgica sin hablar primero sobre este posible riesgo con su médico.
- **Sangrado grave.** Esto incluye vómito o tos con sangre, sangrado en el estómago, el cerebro o la médula espinal, sangrados nasales y sangrado vaginal. Si recientemente ha tosido sangre o ha tenido sangrado grave, asegúrese de informar a su médico.

Consulte la *Información de seguridad importante* y las *Indicaciones* en las páginas 6 y 7 y la [Información de prescripción completa](#) adjunta en las páginas 9 a 47.

¿Qué es ZIRABEV?

ZIRABEV (bevacizumab-bvzr) es un biosimilar* de Avastin[®] (bevacizumab) aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

ZIRABEV está aprobado por la FDA para ayudar a tratar:



Cáncer colorrectal metastásico (CCRM)

ZIRABEV está aprobado para tratar el CCRM en:

- Tratamiento de primera o segunda línea en combinación con quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo.
- Tratamiento de segunda línea cuando se usa con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (combinado con irinotecán u oxaliplatino) después de que el cáncer progresa tras un tratamiento de primera línea que incluye un medicamento con bevacizumab.

El uso de ZIRABEV no está aprobado después del tratamiento primario del cáncer de colon que no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.



Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP).

El tratamiento con ZIRABEV, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está aprobado para tratar el CPCNP no escamoso avanzado en personas que no han recibido quimioterapia para su enfermedad avanzada.



Glioblastoma recurrente (GBM)

ZIRABEV está aprobado para tratar el GBM en pacientes adultos cuyo cáncer ha progresado después de un tratamiento previo (GBM recurrente o GBMr).



Carcinoma de células renales metastásico (RCCm)

ZIRABEV, utilizado con interferón alfa, está aprobado para tratar el RCCm.



Cáncer cervicouterino (CC) avanzado

El tratamiento con ZIRABEV, en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán, está aprobado para tratar el cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico.



Cáncer de ovario (CO)

ZIRABEV está aprobado para tratar el cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneo primario:

- En combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido por ZIRABEV solo, para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada (estadio III o IV) tras la intervención quirúrgica.
- En combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán, para enfermedad recurrente resistente al platino en mujeres que recibieron no más de 2 tratamientos previos con quimioterapia.
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o con carboplatino y gemcitabina, seguido por ZIRABEV solo, para pacientes con enfermedad recurrente sensible al platino.

Consulte la **Información de seguridad importante y las Indicaciones** en las páginas 6 y 7 y la **Información de prescripción completa** adjunta en las páginas 9 a 47.

¿Qué son los biosimilares?

Los biosimilares son medicamentos muy parecidos a los medicamentos biológicos originales. Aunque es imposible producir una copia idéntica de un medicamento biológico, se debe demostrar que un biosimilar no muestra diferencias clínicamente significativas con respecto a un medicamento de referencia.

¿Tienen los biosimilares los mismos efectos secundarios y el mismo perfil de seguridad que los medicamentos de referencia?

Se debe demostrar que los biosimilares no tienen diferencias clínicamente significativas con respecto a sus medicamentos de referencia en términos de la seguridad y la eficacia. Se espera que funcionen de la misma forma que los medicamentos originales.

¿Durante cuánto tiempo han estado disponibles los biosimilares?

El primer biosimilar fue aprobado en Estados Unidos en 2015.

¿Cómo recibiré ZIRABEV?

Un profesional de atención médica administra ZIRABEV como infusión intravenosa (i.v.). Eso significa que usted recibirá ZIRABEV a través de una aguja en una vena.

Si se ha sometido a una intervención quirúrgica, no puede recibir ZIRABEV hasta por lo menos 28 días después de la misma y que la herida haya cicatrizado por completo.

*Biosimilar significa que el medicamento biológico está aprobado en función de los datos que demuestran que es muy parecido a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

Otros posibles efectos secundarios graves:

- **Conducto anormal en el cuerpo.** Este tipo de conducto, conocido como fístula, es una conexión irregular de una parte del cuerpo a otra, y a veces puede ser mortal.
- **Presión arterial alta grave.** Presión arterial que aumenta gravemente o muestra signos de que afecta al cerebro. La presión arterial se debe monitorear cada 2 a 3 semanas mientras esté recibiendo ZIRABEV y después de suspender el tratamiento.
- **Problemas de los riñones.** Estos pueden ser causados por demasiada proteína en la orina, y a veces pueden ser mortales.
- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Estas fueron poco frecuentes con la primera dosis de bevacizumab (menos del 3 % de los pacientes); el 0.4 % de los pacientes tuvieron reacciones graves. Las reacciones a la infusión incluyen presión arterial alta o presión arterial alta grave que puede provocar un accidente cerebrovascular, problemas para respirar, disminución del oxígeno en los glóbulos rojos, una reacción alérgica grave, dolor en el pecho, dolor de cabeza, temblores y sudoración excesiva. Su médico o un miembro del personal de enfermería lo monitoreará para detectar signos de reacciones a la infusión.
- **Accidente cerebrovascular o problemas cardíacos graves.** Estos pueden incluir coágulos de sangre, miniaccidente cerebrovascular, ataque cardíaco y dolor en el pecho, y el corazón se puede debilitar demasiado para bombear sangre a otras partes del cuerpo (insuficiencia cardíaca congestiva). A veces pueden ser mortales.
- **Problemas del sistema nervioso y de la visión.** Los signos incluyen dolor de cabeza, convulsiones, presión arterial alta, pereza, confusión y ceguera.



¿Qué debo saber sobre la administración de ZIRABEV?

Hay algunos efectos secundarios que podrían requerir que deje de recibir ZIRABEV. Sin embargo, siempre que sus efectos secundarios sean manejables y su cáncer esté controlado, su médico podría aconsejarle que siga recibiendo ZIRABEV.

¿Qué puedo esperar durante mi infusión?

Su médico o un miembro del personal de enfermería lo monitoreará para detectar signos de reacciones a la infusión, y podrían detener el tratamiento con ZIRABEV si se producen reacciones graves. Las reacciones pueden incluir presión arterial alta o presión arterial alta grave que puede provocar un accidente cerebrovascular, problemas para respirar, disminución del oxígeno en los glóbulos rojos, una reacción alérgica grave, dolor en el pecho, dolor de cabeza, temblores y sudoración excesiva.

¿Durante cuánto tiempo recibiré ZIRABEV?

En función de su tipo de cáncer, su médico puede recetar ZIRABEV con o sin quimioterapia. Su médico podrá seguir recetando ZIRABEV siempre y cuando su enfermedad esté controlada y sus efectos secundarios sean manejables.

Si su cáncer progresa, su médico evaluará si debe continuar el tratamiento con ZIRABEV.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

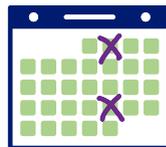
Efectos secundarios observados con mayor frecuencia

En estudios clínicos sobre distintos tipos de cáncer, algunos pacientes tratados con bevacizumab presentaron los siguientes efectos secundarios:

- Presión arterial alta
- Demasiada proteína en la orina
- Sangrados nasales
- Sangrado
- Dolor de espalda
- Dolor de cabeza
- Cambios en el sentido del gusto
- Piel seca
- Inflamación de la piel
- Inflamación de la nariz
- Ojos llorosos

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 6 y 7 y la [Información de prescripción completa](#) adjunta en las páginas 9 a 47.

¿Con qué frecuencia recibiré ZIRABEV?



En función de su tipo específico de cáncer, podría recibir ZIRABEV cada 2 a 3 semanas con o sin tratamiento adicional que se le pueda recetar.

Si tiene preguntas sobre la frecuencia con la que recibirá ZIRABEV, hable con su equipo de atención de la salud.

Si sus infusiones de ZIRABEV son bien toleradas:



1.ª infusión



2.ª infusión



3.ª infusión y futuras infusiones

NOTA: Usted siempre recibe la misma dosis de ZIRABEV. Si sus infusiones de ZIRABEV son bien toleradas, pueden durar tan solo 30 minutos.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

ZIRABEV no es para todos.

Hable con su médico si:

- **Se va a someter a una intervención quirúrgica.** ZIRABEV no se debe utilizar durante por lo menos 28 días antes o después de una intervención quirúrgica y hasta que las heridas quirúrgicas hayan cicatrizado completamente.
- **Está embarazada, cree que podría estar embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando.** Los datos han demostrado que los medicamentos con bevacizumab pueden dañar a su bebé en gestación. Utilice un método anticonceptivo mientras esté recibiendo ZIRABEV. Si suspende el tratamiento con ZIRABEV, debe seguir utilizando un método anticonceptivo durante 6 meses antes de intentar quedar embarazada. Recibir medicamentos con bevacizumab podría hacer que los ovarios de una mujer dejen de funcionar, y podría afectar su capacidad para tener hijos. La lactancia durante el tratamiento con medicamentos con bevacizumab puede dañar a su bebé; por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con ZIRABEV y hasta 6 meses después del tratamiento.



¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir ZIRABEV?

Hable con su médico si:



Se va a someter a una intervención quirúrgica

ZIRABEV no se debe utilizar durante 28 días antes o después de una intervención quirúrgica y hasta que las heridas quirúrgicas hayan cicatrizado completamente.



Está embarazada o cree que podría estar embarazada

Los datos han demostrado que los medicamentos con bevacizumab pueden dañar a su bebé en gestación. Utilice un método anticonceptivo mientras esté recibiendo ZIRABEV. Si suspende el tratamiento con ZIRABEV, debe seguir utilizando un método anticonceptivo durante 6 meses antes de intentar quedar embarazada.

Planea quedar embarazada

Recibir medicamentos con bevacizumab podría hacer que los ovarios de una mujer dejen de funcionar, y podría afectar su capacidad para tener hijos.

Está amamantando

La lactancia durante el tratamiento con medicamentos con bevacizumab puede dañar a su bebé; por lo tanto, no se recomienda durante el tratamiento con ZIRABEV y durante 6 meses después del tratamiento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios graves de ZIRABEV?

Cada persona reacciona de forma diferente al tratamiento con ZIRABEV, por lo que es importante saber cuáles son los efectos secundarios.

ZIRABEV puede causar efectos secundarios graves que pueden ser potencialmente mortales. Su médico suspenderá el tratamiento si se produce algún efecto secundario grave.

Asegúrese de ponerse en contacto con su equipo de atención de la salud si hay algún signo de estos efectos secundarios.

Los efectos secundarios más graves (no frecuentes, pero a veces mortales) incluyen los siguientes:



Perforación GI y fistulas

Un orificio que se forma en el estómago o el intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, estreñimiento o fiebre.

El desarrollo de un conducto anormal entre 2 órganos (fístula). Los síntomas pueden variar según la ubicación y los órganos implicados.



Heridas que no se curan.

Un corte realizado durante la cirugía puede cicatrizar lentamente o no curarse completamente. No se someta a una intervención quirúrgica sin hablar primero sobre este posible riesgo con su médico.



Sangrado grave

Esto incluye vómito o tos con sangre, sangrado en el estómago, el cerebro o la médula espinal, sangrados nasales y sangrado vaginal. Si recientemente ha tosido sangre o ha tenido sangrado grave, asegúrese de informar a su médico.

¿Qué asistencia financiera puede estar disponible para mi receta de ZIRABEV?

En Pfizer Oncology Together™, tratamos sus necesidades individuales como una prioridad. Le ayudaremos a identificar las opciones de asistencia financiera para que pueda obtener su ZIRABEV recetado, independientemente de su cobertura de seguro: comercial, emitido por Medicare/el gobierno o no asegurado.

Los pacientes elegibles pueden pagar tan solo **\$0** por tratamiento

- Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables
 - Los pacientes elegibles* con seguro comercial† pueden pagar tan solo \$0 por tratamiento por ZIRABEV, independientemente de sus ingresos.‡ Se aplican límites, términos y condiciones.

PARA OBTENER ASISTENCIA PERSONALIZADA EN VIVO

Llame al 1-877-744-5675 (de lunes a viernes, de 8 A.M. a 8 P.M. HORA DEL ESTE), o visite PfizerOncologyTogether.com

***Términos y condiciones:** al utilizar este programa, usted reconoce que actualmente cumple con los requisitos de elegibilidad y cumplirá los términos y condiciones que se describen a continuación:

El Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables para ZIRABEV® no es válido para los pacientes que están inscritos en un programa de seguros con financiamiento estatal o federal, incluidos, entre otros, Medicare, TRICARE, atención médica de Veterans Affairs, un programa de asistencia para fármacos de venta con receta o el Plan de Seguro Médico gubernamental disponible en Puerto Rico (conocido anteriormente como "La Reforma de Salud"). La oferta del programa no es válida para los pacientes que pagan en efectivo. Los pacientes a los que se les receta ZIRABEV para carcinoma hepatocelular no son elegibles para este programa de ahorros de copagos. Con este programa, los pacientes elegibles pueden pagar un copago de tan solo \$0 por tratamiento con ZIRABEV, sujeto a un beneficio máximo de \$25 000 por año de calendario por gastos en efectivo para ZIRABEV, incluidos los copagos o coseguros. El monto de cualquier beneficio es la diferencia entre su copago y \$0. Después del máximo de \$25 000, usted será responsable de los gastos en efectivo mensuales restantes. El paciente debe tener un seguro privado con cobertura de ZIRABEV. Esta oferta no es válida cuando el costo completo de su fármaco de venta con receta sea elegible para ser reembolsado por sus planes de seguro privado u otros programas de beneficios de salud o de farmacia privados. Debe deducir el valor de esta asistencia de cualquier solicitud de reembolso presentada a su plan de seguro privado, ya sea directamente por usted o en su nombre. Usted es responsable de reportar el uso del programa a cualquier aseguradora privada, plan de salud u otro tercero que pague o reembolse cualquier parte de la receta surtida mediante el uso del programa, según se requiera. No debe usar el programa si su aseguradora o plan de salud prohíbe el uso de programas de asistencia para copagos del fabricante. Este programa no es válido cuando lo prohíba la ley. Este programa no se puede combinar con ningún otro ahorro, ensayo gratuito ni oferta similar para la receta especificada.

La tarjeta de copago solo se aceptará en las farmacias participantes.

Este programa no es un seguro de salud. Este programa es válido solo en EE. UU. y en Puerto Rico. Este programa se limita a 1 por persona durante este periodo de oferta y no es transferible. No es necesario hacer ninguna otra compra. Los datos relacionados con su reembolso del programa de asistencia podrán recopilarse, analizarse y compartirse con Pfizer, para investigación de mercado y otros fines relacionados con la evaluación de los programas de Pfizer. Los datos compartidos con Pfizer se consolidarán y anonimizarán; se combinarán con los datos relacionados con otros reembolsos de asistencia y no lo identificarán. Pfizer se reserva el derecho de rescindir, revocar o enmendar este programa sin aviso previo. Es posible que este programa no esté disponible para los pacientes en todos los estados. Para obtener más información sobre Pfizer, visite www.pfizer.com. Para obtener más información sobre el Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables, visite pfizeroncologytogether.com. Llame al 1-877-744-5675 o escriba al Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables, P.O. Box 220366, Charlotte, NC 28222. Los términos del programa y la oferta vencerán al final de cada año de calendario. Antes de que finalice el año de calendario, recibirá la información y los requisitos de elegibilidad para continuar participando.

¿Hay otros recursos de apoyo para el paciente disponibles?

En Pfizer Oncology Together, nuestros Campeones de la Atención (Care Champions), que tienen experiencia en trabajo social, pueden proporcionarle recursos que podrían ayudarle con algunos de sus retos cotidianos⁵:



Conexiones con recursos para apoyo emocional

Conexiones con organizaciones independientes que ayudan a los pacientes elegibles a encontrar transporte y hospedaje gratuitos para citas relacionadas con el tratamiento



Información educativa sobre salud física y mental, nutrición y ZIRABEV

Información para ayudarle a prepararse para dejar el trabajo o volver al trabajo



⁵En el caso de los pacientes que son elegibles para el Programa de copagos de inyectables para ZIRABEV, deben tener un seguro comercial que cubra a ZIRABEV y no pueden estar inscritos en un programa de seguro con financiamiento estatal o federalmente. En el momento en que se pague el beneficio, se determinará si el copago es elegible para el beneficio del Programa de copagos de inyectables para ZIRABEV. Los gastos de copagos deben estar relacionados con una reclamación pagada por separado para ZIRABEV administrado en el entorno ambulatorio.

⁶El Programa de copagos de inyectables para ZIRABEV pagará el copago por ZIRABEV hasta el límite de asistencia anual de \$25 000 por año de calendario por paciente.

⁷Algunos servicios se proporcionan a través de organizaciones externas que operan de forma independiente y no están controladas por Pfizer. La disponibilidad de los servicios y los requisitos de elegibilidad son determinados únicamente por estas organizaciones.

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 6 y 7 y la Información de prescripción completa adjunta en las páginas 9 a 47.



¿Hay algún recurso digital que pueda ayudarme a hacer un seguimiento de mi atención para el cáncer?

Una aplicación gratuita diseñada para ayudar a manejar la vida con cáncer

Tanto si vive con cáncer como si desea apoyar a alguien que lo hace, **LivingWith™**, una aplicación gratuita desarrollada por Pfizer Oncology, puede ayudarle a mantenerse conectado y organizado, todo en un solo lugar.

Visite ThisIsLivingWithCancer.com para obtener más información. Disponible en inglés y en español. Descargue **LivingWith** de forma gratuita.



Los recursos gratuitos que se ofrecen a través de **This Is Living With Cancer™** y **LivingWith™** están disponibles para todas las personas que viven con cáncer y sus seres queridos, y no son específicos para ZIRABEV.

App Store es una marca de Apple Inc. registrada en los EE. UU. y en otros países. Google Play y el logotipo de Google Play son marcas comerciales de Google LLC.

Consulte la **Información de seguridad importante** y las **Indicaciones** en la página siguiente y la [Información de prescripción completa](#) adjunta en las páginas 9 a 47.

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE E INDICACIONES

Posibles efectos secundarios graves

Cada persona reacciona de forma diferente al tratamiento con ZIRABEV, por lo que es importante saber cuáles son los efectos secundarios. ZIRABEV puede causar efectos secundarios graves que pueden ser potencialmente mortales. Su médico suspenderá el tratamiento si se produce algún efecto secundario grave.

Asegúrese de ponerse en contacto con su equipo de atención de la salud si hay algún signo de estos efectos secundarios.

Efectos secundarios más graves (no frecuentes, pero a veces mortales):

- **Perforación gastrointestinal.** Un orificio que se forma en el estómago o el intestino. Los síntomas incluyen dolor abdominal, náuseas, vómito, estreñimiento o fiebre.
- **Heridas que no se curan.** Un corte realizado durante la cirugía puede cicatrizar lentamente o no curarse completamente. No se someta a una intervención quirúrgica sin hablar primero sobre este posible riesgo con su médico.
- **Sangrado grave.** Esto incluye vómito o tos con sangre, sangrado en el estómago, el cerebro o la médula espinal, sangrados nasales y sangrado vaginal. Si recientemente ha tosido sangre o ha tenido sangrado grave, asegúrese de informar a su médico.

Otros posibles efectos secundarios graves:

- **Conducto anormal en el cuerpo.** Este tipo de conducto, conocido como fístula, es una conexión irregular de una parte del cuerpo a otra, y a veces puede ser mortal.
- **Presión arterial alta grave.** Presión arterial que aumenta gravemente o muestra signos de que afecta al cerebro. La presión arterial se debe monitorear cada 2 a 3 semanas mientras esté recibiendo ZIRABEV y después de suspender el tratamiento.
- **Problemas de los riñones.** Estos pueden ser causados por demasiada proteína en la orina, y a veces pueden ser mortales.
- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Estas fueron poco frecuentes con la primera dosis de bevacizumab (menos del 3 % de los pacientes); el 0.4 % de los pacientes tuvieron reacciones graves. Las reacciones a la infusión incluyen presión arterial alta o presión arterial alta grave que puede provocar un accidente cerebrovascular, problemas para respirar, disminución del oxígeno en los glóbulos rojos, una reacción alérgica grave, dolor en el pecho, dolor de cabeza, temblores y sudoración excesiva. Su médico o un miembro del personal de enfermería lo monitoreará para detectar signos de reacciones a la infusión.
- **Accidente cerebrovascular o problemas cardíacos graves.** Estos pueden incluir coágulos de sangre, miniaccidente cerebrovascular, ataque cardíaco y dolor en el pecho, y el corazón se puede debilitar demasiado para bombear sangre a otras partes del cuerpo (insuficiencia cardíaca congestiva). A veces pueden ser mortales.
- **Problemas del sistema nervioso y de la visión.** Los signos incluyen dolor de cabeza, convulsiones, presión arterial alta, lentitud, confusión y ceguera.



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE E INDICACIONES (CONTINUACIÓN)

Efectos secundarios observados con mayor frecuencia

En estudios clínicos sobre distintos tipos de cáncer, algunos pacientes tratados con bevacizumab presentaron los siguientes efectos secundarios:

- Presión arterial alta
- Demasiada proteína en la orina
- Sangrados nasales
- Sangrado
- Dolor de espalda
- Dolor de cabeza
- Cambios en el sentido del gusto
- Piel seca
- Inflamación de la piel
- Inflamación de la nariz
- Ojos llorosos

ZIRABEV no es para todos.

Hable con su médico si:

- **Se va a someter a una intervención quirúrgica.** ZIRABEV no se debe utilizar durante por lo menos 28 días antes o después de una intervención quirúrgica y hasta que las heridas quirúrgicas hayan cicatrizado completamente.
- **Está embarazada, cree que podría estar embarazada, planea quedar embarazada o está amamantando.** Los datos han demostrado que los medicamentos con bevacizumab pueden dañar a su bebé en gestación. Utilice un método anticonceptivo mientras esté recibiendo ZIRABEV. Si suspende el tratamiento con ZIRABEV, debe seguir utilizando un método anticonceptivo durante 6 meses antes de intentar quedar embarazada. Recibir medicamentos con bevacizumab podría hacer que los ovarios de una mujer dejen de funcionar, y podría afectar su capacidad para tener hijos. La lactancia durante el tratamiento con medicamentos con bevacizumab puede dañar a su bebé; por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con ZIRABEV y hasta 6 meses después del tratamiento.

INDICACIONES

Cáncer colorrectal metastásico

ZIRABEV está aprobado para tratar el cáncer colorrectal metastásico (CCRM) en:

- Tratamiento de primera o segunda línea en combinación con quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo.
- Tratamiento de segunda línea cuando se usa con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (combinado con irinotecán u oxaliplatino) después de que el cáncer progresa tras un tratamiento de primera línea que incluye un medicamento con bevacizumab.

El uso de ZIRABEV no está aprobado después del tratamiento primario del cáncer de colon que no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en la página anterior y la [Información de prescripción completa](#) adjunta en las páginas 9 a 47.

Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)

El tratamiento con ZIRABEV, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está aprobado para tratar el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) no escamoso avanzado en personas que no han recibido quimioterapia para su enfermedad avanzada.

Glioblastoma recurrente

ZIRABEV está aprobado para tratar el glioblastoma (GBM) en pacientes adultos cuyo cáncer ha progresado después de un tratamiento previo (GBM recurrente o GBMr).

Carcinoma de células renales metastásico

ZIRABEV, utilizado con interferón alfa, está aprobado para tratar el carcinoma de células renales metastásico (RCCm).

Cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico

El tratamiento con ZIRABEV, en combinación con paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán, está aprobado para tratar el cáncer cervicouterino persistente, recurrente o metastásico.

Cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneo primario

ZIRABEV está aprobado para tratar el cáncer epitelial de ovario, trompa de Falopio o peritoneo primario:

- En combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido por ZIRABEV solo, para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada (estadio III o IV) tras la intervención quirúrgica.
- En combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán, para enfermedad recurrente resistente al platino en mujeres que recibieron no más de 2 tratamientos previos con quimioterapia.
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o con carboplatino y gemcitabina, seguido por ZIRABEV solo, para pacientes con enfermedad recurrente sensible al platino.

Si tiene alguna pregunta sobre su enfermedad o tratamiento, hable con su médico.

Puede notificar efectos secundarios a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/MedWatch. También puede notificar efectos secundarios a Pfizer, llamando al 1-800-438-1985.

Su introducción a



Para obtener más información,
visite [ZIRABEV.com](https://www.zirabev.com)

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas 6 y 7 y la [Información de prescripción completa](#) adjunta en las páginas 9 a 47.

La información médica contenida en este folleto solo tiene fines educativos y no pretende reemplazar las conversaciones con su proveedor de atención médica. Todas las decisiones sobre la atención de los pacientes se deben tomar junto con el proveedor de atención médica, teniendo en cuenta las características únicas de cada paciente.

La información sobre el medicamento proporcionada en este folleto está dirigida solo a residentes en los Estados Unidos. Los medicamentos aquí descritos podrían tener etiquetas diferentes del producto en distintos países.

ZIRABEV es una marca comercial registrada de Pfizer Inc.
Avastin® (bevacizumab) es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.

PP-ZIR-USA-0253 © 2022 Pfizer Inc. Todos los derechos reservados. Solo Rx.
Marzo de 2022



ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ZIRABEV de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ZIRABEV.

ZIRABEV™ (bevacizumab-bvzr) inyección, para uso intravenoso Aprobación inicial de EE. UU.: 2019

ZIRABEV (bevacizumab-bvzr) es medicamento biosimilar* a AVASTIN (bevacizumab).

----- CAMBIOS RECIENTES MÁS IMPORTANTES -----

Indicaciones y uso, cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio, o peritoneal primario (1.6) 02/2021
Posología y administración (2.1, 2.7, 2.8) 02/2021
Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.9) 02/2021

----- INDICACIONES Y USO -----

ZIRABEV es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, indicado para el tratamiento del:

- Cáncer colorrectal metastásico, en combinación con quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo, para el tratamiento de primera o segunda línea. (1.1)
- Cáncer colorrectal metastásico, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o en fluoropirimidina-oxaliplatino, para el tratamiento de segunda línea en pacientes cuya enfermedad progresó con un régimen de primera línea que contenía un fármaco de bevacizumab. (1.1)

Limitaciones de uso: ZIRABEV no está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. (1.1)

- Cáncer de pulmón no microcítico, no escamoso, no operable, localmente avanzado, recurrente o metastásico, en combinación con carboplatino y paclitaxel, para el tratamiento de primera línea. (1.2)
- Glioblastoma recurrente en adultos. (1.3)
- Carcinoma de células renales metastásico, en combinación con interferón alfa. (1.4)
- Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico, en combinación con paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecán. (1.5)
- Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario:
 - en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de ZIRABEV como agente único, para la enfermedad en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial. (1.6)
 - en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán para la enfermedad recurrente resistente al platino, en casos en que no se recibieron más de 2 regímenes previos de quimioterapia. (1.6)
 - en combinación con carboplatino y paclitaxel, o carboplatino y gemcitabina, seguido de ZIRABEV como agente único, para la enfermedad recurrente sensible al platino. (1.6)

----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

Suspender durante al menos 28 días antes de la cirugía programada. No administrar ZIRABEV durante 28 días después de una cirugía mayor y hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. (2.1)
Cáncer colorrectal metastásico. (2.2)

- 5 mg/kg cada 2 semanas con IFL en embolada.
- 10 mg/kg cada 2 semanas con FOLFOX4.
- 5 mg/kg cada 2 semanas o 7.5 mg/kg cada 3 semanas con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino después de la progresión con un régimen de primera línea que contenía un fármaco de bevacizumab.

Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea. (2.3)

- 15 mg/kg cada 3 semanas con carboplatino y paclitaxel.
Glioblastoma recurrente. (2.4)
- 10 mg/kg cada 2 semanas.
Carcinoma de células renales metastásico. (2.5)
- 10 mg/kg cada 2 semanas con interferón alfa.
Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. (2.6)
- 15 mg/kg cada 3 semanas con paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y

topotecán.

Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial. (2.7)

- 15 mg/kg cada 3 semanas con carboplatino y paclitaxel durante un máximo de 6 ciclos, seguido de 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único, hasta un máximo de 22 ciclos en total.

Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino. (2.7)

- 10 mg/kg cada 2 semanas con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán administrados todas las semanas.

- 15 mg/kg cada 3 semanas con topotecán administrado cada 3 semanas.

Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino. (2.7)

- 15 mg/kg cada 3 semanas con carboplatino y paclitaxel durante 6 a 8 ciclos, seguido de 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único.
- 15 mg/kg cada 3 semanas con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos, seguido de 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único.

Administrar en forma de infusión intravenosa. (2.9)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Inyección: 100 mg/4 ml (25 mg/ml) o 400 mg/16 ml (25 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)

----- CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. (4)

----- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Perforaciones gastrointestinales y fístulas: Discontinuar en caso de perforaciones gastrointestinales, fístula traqueoesofágica, fístula de grado 4 o formación de fístulas que afecten a algún órgano. (5.1)
- Complicaciones quirúrgicas y en la cicatrización de heridas: En pacientes que experimenten complicaciones en la cicatrización de heridas durante el tratamiento con ZIRABEV, suspender la administración de ZIRABEV hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. Suspender durante al menos 28 días antes de la cirugía programada. No administrar ZIRABEV durante al menos 28 días después de una cirugía mayor y hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de fármaco de bevacizumab tras la resolución de una complicación en la cicatrización de heridas. Discontinuar en caso de complicaciones en la cicatrización de heridas de fascitis necrosante. (5.2)
- Hemorragia: Se han producido hemorragias graves o mortales. No se debe administrar para una hemoptisis reciente. Discontinuar en caso de hemorragia de grado 3 a 4. (5.3)
- Eventos tromboembólicos arteriales (ETA): Discontinuar en caso de un ETA grave. (5.4)
- Eventos tromboembólicos venosos (ETV): Discontinuar en caso de un ETV de grado 4. (5.5)
- Hipertensión: Monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión. Suspender si no está controlada médicamente; reanudar una vez controlada. Discontinuar en caso de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva. (5.6)
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR): Discontinuar. (5.7)
- Lesión renal y proteinuria: Monitorear la cantidad de proteína en la orina. Discontinuar en caso de síndrome nefrótico. Suspender hasta que haya menos de 2 gramos de proteína en la orina. (5.8)
- Reacciones relacionadas con la infusión: Disminuir la tasa de reacciones relacionadas con la infusión. Discontinuar en caso de reacciones graves relacionadas con la infusión y administrar una terapia médica. (5.9)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Informar a las mujeres sobre el posible riesgo para el feto y la necesidad de usar métodos anticonceptivos eficaces. (5.10, 8.1, 8.3)
- Insuficiencia ovárica: Informar a las mujeres sobre el posible riesgo. (5.11, 8.3)
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC): Discontinuar la administración de ZIRABEV en pacientes que presentan ICC. (5.12)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia >10 %) son epistaxis, dolor de cabeza, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel

seca, hemorragia, alteración del lagrimal, dolor de espalda y dermatitis exfoliativa. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985 y en www.Pfizer.com, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----- **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS** -----
Lactancia: Aconsejar no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE EL

ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

*Biosimilar significa que el fármaco biológico está aprobado basándose en datos que demuestran que es muy similar a un fármaco biológico aprobado por la FDA, conocido como fármaco de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el fármaco biosimilar y el fármaco de referencia. Se ha demostrado la biosimilitud de ZIRABEV para las condiciones de uso (p. ej., indicaciones, regímenes de administración), concentraciones, formas farmacéuticas y vías de administración descritas en su información de prescripción completa.

Revisado: 05/2021

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Cáncer colorrectal metastásico
- 1.2 Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea
- 1.3 Glioblastoma recurrente
- 1.4 Carcinoma de células renales metastásico
- 1.5 Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico
- 1.6 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre la administración
- 2.2 Cáncer colorrectal metastásico
- 2.3 Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea
- 2.4 Glioblastoma recurrente
- 2.5 Carcinoma de células renales metastásico
- 2.6 Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico
- 2.7 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario
- 2.8 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.9 Preparación y administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Perforaciones gastrointestinales y fístulas
- 5.2 Complicaciones quirúrgicas y en la cicatrización de heridas
- 5.3 Hemorragia
- 5.4 Eventos tromboembólicos arteriales
- 5.5 Eventos tromboembólicos venosos
- 5.6 Hipertensión
- 5.7 Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
- 5.8 Lesión renal y proteinuria
- 5.9 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.10 Toxicidad embriofetal
- 5.11 Insuficiencia ovárica
- 5.12 Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer colorrectal metastásico
- 14.2 Falta de eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon
- 14.3 Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea
- 14.4 Glioblastoma recurrente
- 14.5 Carcinoma de células renales metastásico
- 14.6 Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico
- 14.7 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial
- 14.8 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino
- 14.9 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer colorrectal metastásico

ZIRABEV, en combinación con quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo, está indicado para el tratamiento de primera o segunda línea de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm).

ZIRABEV, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o en fluoropirimidina-oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con CCRm cuya enfermedad progresó con un régimen de primera línea que contenía un fármaco de bevacizumab.

Limitaciones de uso: ZIRABEV no está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon [*ver Estudios clínicos (14.2)*].

1.2 Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea

ZIRABEV, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), no escamoso, no operable, localmente avanzado, recurrente o metastásico.

1.3 Glioblastoma recurrente

ZIRABEV está indicado para el tratamiento del glioblastoma (GBM) recurrente en adultos.

1.4 Carcinoma de células renales metastásico

ZIRABEV, en combinación con interferón alfa, está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico (CRm).

1.5 Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

ZIRABEV, en combinación con paclitaxel y cisplatino, o paclitaxel y topotecán, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico.

1.6 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario

ZIRABEV, en combinación con carboplatino y paclitaxel, seguido de ZIRABEV como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial.

ZIRABEV, en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino, que no hayan recibido más de 2 regímenes previos de quimioterapia.

ZIRABEV, en combinación con carboplatino y paclitaxel, o con carboplatino y gemcitabina, seguido de ZIRABEV como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la administración

Suspender durante al menos 28 días antes de la cirugía programada. No administrar ZIRABEV hasta al menos 28 días después de una cirugía mayor y hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente.

2.2 Cáncer colorrectal metastásico

La dosis recomendada cuando se administra ZIRABEV en combinación con quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo es:

- 5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con IFL en embolada.
- 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con FOLFOX4.
- 5 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas o 7.5 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino en pacientes cuya enfermedad progresó con un régimen de primera línea que contenía un fármaco de bevacizumab.

2.3 Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel.

2.4 Glioblastoma recurrente

La dosis recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas.

2.5 Carcinoma de células renales metastásico

La dosis recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con interferón alfa.

2.6 Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con paclitaxel y cisplatino o en combinación con paclitaxel y topotecán.

2.7 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario

Enfermedad en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas en combinación con carboplatino y paclitaxel durante un máximo de 6 ciclos, seguido de ZIRABEV 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único durante un máximo de 22 ciclos en total o hasta la progresión de la enfermedad, lo que ocurra antes.

Enfermedad recurrente

Resistente al platino

La dosis recomendada es de 10 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada o topotecán (todas las semanas).

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, en combinación con topotecán (cada 3 semanas).

Sensible al platino

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 a 8 ciclos, seguido de ZIRABEV 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos, seguido de ZIRABEV 15 mg/kg cada 3 semanas como agente único hasta la progresión de la enfermedad.

2.8 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

En la Tabla 1, se describen las modificaciones de la dosis por reacciones adversas específicas. No se recomiendan reducciones de la dosis de ZIRABEV.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis
Gastrointestinal Perforaciones y fístulas [<i>ver Advertencias y precauciones (5.1)</i>].	<ul style="list-style-type: none">• Perforación gastrointestinal, cualquier grado• Fístula traqueoesofágica, cualquier grado• Fístula, grado 4• Formación de fístulas que afectan a algún órgano interno	Discontinuar la administración de ZIRABEV
Complicaciones en la cicatrización de heridas [<i>ver Advertencias y precauciones (5.2)</i>].	<ul style="list-style-type: none">• Cualquiera	Suspender la administración de ZIRABEV hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de fármacos de bevacizumab tras la resolución de complicaciones en la cicatrización de heridas.
	<ul style="list-style-type: none">• Fascitis necrosante	Discontinuar la administración de ZIRABEV
Hemorragia [<i>ver Advertencias y precauciones (5.3)</i>].	<ul style="list-style-type: none">• Grado 3 o 4	Discontinuar la administración de ZIRABEV
	<ul style="list-style-type: none">• Antecedentes recientes de hemoptisis de 1/2 cucharadita (2.5 ml) o más	Suspender la administración de ZIRABEV
Eventos tromboembólicos [<i>ver Advertencias y precauciones (5.4, 5.5)</i>].	<ul style="list-style-type: none">• Tromboembolia arterial, grave	Discontinuar la administración de ZIRABEV
	<ul style="list-style-type: none">• Tromboembolia venosa, grado 4	Discontinuar la administración de ZIRABEV
Hipertensión [<i>ver Advertencias y precauciones (5.6)</i>].	<ul style="list-style-type: none">• Crisis hipertensiva• Encefalopatía hipertensiva	Discontinuar la administración de ZIRABEV
	<ul style="list-style-type: none">• Hipertensión, grave	Suspender la administración de ZIRABEV si no está controlada con tratamiento médico; reanudar una vez controlada
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) [<i>ver</i>	<ul style="list-style-type: none">• Cualquiera	Discontinuar la administración de ZIRABEV

<i>Advertencias y precauciones (5.7)].</i>		
Lesión renal y proteinuria [<i>ver Advertencias y precauciones (5.8)].</i>	• Síndrome nefrótico	Discontinuar la administración de ZIRABEV
	• Proteinuria de 2 gramos o más por 24 horas en ausencia de síndrome nefrótico	Suspender la administración de ZIRABEV hasta que proteinuria sea inferior a 2 gramos por 24 horas
Reacciones relacionadas con la infusión [<i>ver Advertencias y precauciones (5.9)].</i>	• Grave	Discontinuar la administración de ZIRABEV
	• Clínicamente significativa	Interrumpir la infusión; reanudar a una velocidad menor de infusión después de que los síntomas se resuelvan
	• Leve, clínicamente no significativa	Reducir la velocidad de infusión
Insuficiencia cardíaca congestiva [<i>ver Advertencias y precauciones (5.12)].</i>	• Cualquiera	Discontinuar la administración de ZIRABEV

2.9 Preparación y administración

Preparación

- Utilice la técnica aséptica adecuada.
- Inspeccione visualmente el vial para ver si hay partículas y cambios de color antes de la preparación para la administración. Deseche el vial si la solución está turbia, cambió de color o contiene partículas.
- Retire la cantidad necesaria de ZIRABEV y diluya en un volumen total de 100 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP. NO ADMINISTRAR NI MEZCLAR CON SOLUCIÓN DE DEXTROSA.
- Deseche todo lo que quede sin usar en un vial, ya que el fármaco no contiene conservantes.
- Almacene la solución diluida de ZIRABEV entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) durante un máximo de 8 horas.
- No se han observado incompatibilidades entre ZIRABEV y las bolsas de policloruro de vinilo (PVC) o de poliolefina.

Administración

- Administrar en forma de infusión intravenosa.
- Primera infusión: Administre la infusión durante 90 minutos.
- Infusiones posteriores: Administrar la segunda infusión durante 60 minutos si se tolera la primera infusión. Administrar todas las infusiones posteriores durante 30 minutos si se tolera la segunda infusión durante 60 minutos.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: solución de 100 mg/4 ml (25 mg/ml) o 400 mg/16 ml (25 mg/ml) transparente a ligeramente opalescente, incolora a marrón claro, en un vial de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Perforaciones gastrointestinales y fistulas

Se produjo perforación gastrointestinal grave, y a veces mortal, en una incidencia mayor en pacientes que recibieron fármacos de bevacizumab, en comparación con pacientes que recibieron quimioterapia. La incidencia osciló entre el 0.3 % y el 3 % en los estudios clínicos, con la mayor incidencia en pacientes con antecedentes de radiación pélvica previa. La perforación puede complicarse por abscesos intraabdominales, formación de fistulas y necesidad de desviar ostomías. La mayoría de las perforaciones se produjeron dentro de los 50 días posteriores a la primera dosis [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Se produjeron fistulas graves (incluidas, fistulas traqueoesofágicas, broncopleurales, biliares, vaginales, renales y vesicales) en una mayor incidencia en pacientes que recibieron fármacos de bevacizumab, en comparación con pacientes que recibieron quimioterapia. La incidencia osciló entre <1 % y 1.8 % en los estudios clínicos, con la mayor incidencia en las pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de las fistulas se produjeron dentro de los 6 meses de la primera dosis. Las pacientes que presentan una fistula vaginal gastrointestinal también pueden tener una obstrucción intestinal y requerir intervención quirúrgica, así como desviación de la ostomía.

Evitar la administración de ZIRABEV en pacientes con cáncer de ovario que presenten evidencia de afectación rectosigmoidea en una exploración pélvica o afectación intestinal en una tomografía computarizada o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Discontinuar en pacientes que presentan perforación gastrointestinal, fistula traqueoesofágica o cualquier fistula de grado 4. Discontinuar en pacientes con formación de fistulas que afecten a algún órgano interno.

5.2 Complicaciones quirúrgicas y en la cicatrización de heridas

En un estudio clínico controlado en el que no se administró bevacizumab dentro de los 28 días posteriores a procedimientos quirúrgicos mayores, la incidencia de complicaciones en la cicatrización de heridas, incluidas complicaciones graves y mortales, fue del 15 % en los pacientes con CCRm que se sometieron a una cirugía mientras recibían bevacizumab y del 4 % en los pacientes que no recibieron bevacizumab. En un estudio clínico controlado en pacientes con GBM recidivante o recurrente, la incidencia de eventos de cicatrización de heridas fue del 5 % en los pacientes que recibieron bevacizumab y del 0.7 % en los pacientes que no recibieron bevacizumab [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

En pacientes que experimenten complicaciones en la cicatrización de heridas durante el tratamiento con ZIRABEV, suspender la administración de ZIRABEV hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. Suspender durante al menos 28 días antes de la cirugía programada. No administrar durante al menos 28 días después de una cirugía mayor y hasta que la herida haya cicatrizado adecuadamente. No se ha establecido la seguridad de la reanudación de fármacos de bevacizumab tras la resolución de complicaciones en la cicatrización de heridas [ver *Posología y administración (2.7)*].

Se ha informado fascitis necrosante, incluidos casos mortales, en pacientes que recibieron bevacizumab, generalmente secundario a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. Discontinuar la administración de ZIRABEV en pacientes que presentan fascitis necrosante.

5.3 Hemorragia

Los fármacos de bevacizumab pueden provocar dos patrones distintos de sangrado: hemorragia menor, que es la epistaxis de grado 1 más frecuente; y hemorragia grave, que en algunos casos ha sido mortal. Se produjo hemorragia grave o mortal, incluida hemoptisis, sangrado gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central (SNC), epistaxis y sangrado vaginal, hasta con 5 veces más frecuencia en los

pacientes que recibieron bevacizumab que en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En los estudios clínicos, la incidencia de eventos hemorrágicos de grados 3 a 5 osciló entre el 0.4 % y el 7 % en los pacientes que recibieron bevacizumab [ver *Reacciones adversas (6.1)*].

Se produjeron hemorragias pulmonares graves o mortales en el 31 % de los pacientes con CPNM escamoso y en el 4 % de los pacientes con CPNM no escamoso que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron quimioterapia sola.

No administrar ZIRABEV a pacientes con antecedentes recientes de hemoptisis de 1/2 cucharadita o más de sangre roja. Discontinuar en pacientes que presentan una hemorragia de grado 3 a 4.

5.4 Eventos tromboembólicos arteriales

Se produjeron eventos tromboembólicos arteriales (ETA) graves, a veces mortales, incluido infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios, infarto de miocardio y angina de pecho, con una mayor incidencia en los pacientes que recibieron bevacizumab, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia. En los estudios clínicos, la incidencia de ETA de grados 3 a 5 fue del 5 % en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con ≤ 2 % en los pacientes que recibieron quimioterapia sola; la mayor incidencia se produjo en los pacientes con GBM. El riesgo de presentar ETA aumentó en los pacientes con antecedentes de tromboembolia arterial, diabetes o ≥ 65 años [ver *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Discontinuar en pacientes que presentan un ETA grave. Se desconoce la seguridad del reiniciar fármacos de bevacizumab después de la resolución de un ETA.

5.5 Eventos tromboembólicos venosos

Se observó un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en los estudios clínicos [ver *Reacciones adversas (6.1)*]. En el estudio GOG-0240, se produjeron ETV de grados 3 a 4 en el 11 % de los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con el 5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En el estudio EORTC 26101, la incidencia de ETV de grados 3 a 4 fue del 5 % en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con el 2 % en los pacientes que recibieron quimioterapia sola.

Discontinuar la administración de ZIRABEV en pacientes con ETV de grado 4, incluida embolia pulmonar.

5.6 Hipertensión

Se produjo hipertensión grave en una incidencia mayor en los pacientes que recibieron fármacos de bevacizumab, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola. En los estudios clínicos, la incidencia de hipertensión de grados 3 a 4 osciló entre el 5 % y el 18 %.

Monitorear la presión arterial cada dos a tres semanas durante el tratamiento con ZIRABEV. Tratar con una terapia antihipertensiva adecuada y monitorear regularmente la presión arterial. Continuar monitoreando la presión arterial a intervalos regulares en pacientes con hipertensión inducida o exacerbada por ZIRABEV tras discontinuar la administración de ZIRABEV. Suspender la administración de ZIRABEV en pacientes con hipertensión grave no controlada con tratamiento médico; reanudar una vez controlada con tratamiento médico. Discontinuar en pacientes que presentan crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

5.7 Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se informó síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en <0.5 % de los pacientes en los estudios

clínicos. Los síntomas aparecieron desde 16 horas hasta 1 año después de la primera dosis. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Puede haber hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar imágenes por resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SEPR.

Discontinuar la administración de ZIRABEV en pacientes que presentan SEPR. Los síntomas suelen resolverse o mejorar en los días posteriores a la discontinuación de los fármacos de bevacizumab, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas continuas. Se desconoce la seguridad de reiniciar fármacos de bevacizumab en pacientes que presentaron SEPR.

5.8 Lesión renal y proteinuria

La incidencia y la gravedad de la proteinuria fueron mayores en los pacientes que recibieron fármacos de bevacizumab, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia. El grado 3 (definido como tira reactiva de orina 4+ o >3.5 gramos de proteína por 24 horas) al grado 4 (definido como síndrome nefrótico) osciló entre el 0.7 % y el 7 % en los estudios clínicos.

La incidencia general de proteinuria (todos los grados) solo se evaluó adecuadamente en el estudio BO17705, en el que la incidencia fue del 20 %. La mediana de la aparición de la proteinuria fue de 5.6 meses (de 15 días a 37 meses) después de iniciar la administración de bevacizumab. La mediana del tiempo hasta la resolución fue de 6.1 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2.8, 11.3). La proteinuria no se resolvió en el 40 % de los pacientes después de una mediana de seguimiento de 11.2 meses y fue necesaria la discontinuación de bevacizumab en el 30 % de los pacientes que presentaron proteinuria [*ver Reacciones adversas (6.1)*].

En un análisis exploratorio agrupado de pacientes de siete estudios clínicos aleatorizados, el 5 % de los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia experimentaron proteinuria de grados 2 a 4 (definidos como tira reactiva de orina 2+ o más o >1 gramo de proteína por 24 horas o síndrome nefrótico). La proteinuria de grados 2 a 4 se resolvió en el 74 % de los pacientes. El bevacizumab se reinició en el 42 % de los pacientes. De los 113 pacientes que reiniciaron la administración de bevacizumab, el 48 % experimentó un segundo episodio de proteinuria de grado 2 a 4.

Se produjo síndrome nefrótico <1 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en los estudios clínicos, en algunos casos con desenlaces mortales. En una serie de casos publicados, la biopsia renal de 6 pacientes con proteinuria mostró hallazgos coherentes con microangiopatía trombótica. Los resultados de un análisis retrospectivo de 5805 pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia y 3713 pacientes que recibieron quimioterapia sola mostraron tasas más altas de niveles elevados de creatinina sérica (entre 1.5 y 1.9 veces los niveles iniciales) en los pacientes que recibieron bevacizumab. Los niveles de creatinina sérica no volvieron a los valores iniciales en aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron bevacizumab.

Monitorear la proteinuria mediante análisis de orina con tiras reactivas para detectar la aparición o el empeoramiento de proteinuria con análisis de orina en serie durante la terapia con ZIRABEV. Los pacientes con una lectura de 2+ o más en las tiras reactivas de orina deben someterse a una evaluación adicional con una recolección de orina de 24 horas. Suspender en caso de proteinuria de 2 gramos o más por 24 horas y reanudar la administración cuando sea inferior a 2 gramos por 24 horas. Discontinuar en pacientes que presentan síndrome nefrótico.

Los datos de un estudio de seguridad posterior a la comercialización mostraron una mala correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina (UPCR) y la proteína en orina de 24 horas (correlación de Pearson 0.39 [IC del 95 %: 0.17, 0.57]).

5.9 Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión informadas en los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización incluyen hipertensión, crisis hipertensivas asociadas a signos y síntomas neurológicos, sibilancias, desaturación de oxígeno, hipersensibilidad de grado 3, dolor de pecho, dolor de cabeza, escalofríos intensos y diaforesis. En estudios clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión con la primera dosis se produjeron en <3 % de los pacientes y las reacciones graves se produjeron en 0.4 % de los pacientes.

Disminuir la velocidad de la infusión en caso de reacciones leves y clínicamente no significativas relacionadas con la infusión. Interrumpir la infusión en pacientes con reacciones clínicamente significativas relacionadas con la infusión y considerar reanudarla a una velocidad más lenta tras la resolución. Discontinuar en pacientes que presentan una reacción grave relacionada con la infusión y administrar una terapia médica adecuada (p. ej., epinefrina, corticosteroides, antihistamínicos intravenosos, broncodilatadores y/u oxígeno).

5.10 Toxicidad embriofetal

En función de su mecanismo de acción y los hallazgos en estudios con animales, los fármacos de bevacizumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. Se observaron malformaciones congénitas con la administración de bevacizumab a conejas preñadas durante la organogénesis cada 3 días a una dosis tan baja como una dosis clínica de 10 mg/kg.

Además, los modelos animales vinculan la angiogénesis y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y su receptor 2 (VEGFR2) con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZIRABEV y durante 6 meses después de la última dosis [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

5.11 Insuficiencia ovárica

La incidencia de insuficiencia ovárica fue del 34 % frente al 2 % en las mujeres premenopáusicas que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con las que recibieron quimioterapia sola para el tratamiento adyuvante de un tumor sólido. Después de discontinuar la administración del bevacizumab, se demostró la recuperación de la función ovárica en todos los puntos temporales durante el período posterior al tratamiento en el 22 % de las mujeres que recibieron bevacizumab. La recuperación de la función ovárica se define como la reanudación de la menstruación, un resultado positivo en una prueba para la detección del embarazo en suero con determinación de β -hCG, o un nivel de hormona foliculoestimulante (FSH) <30 mUI/ml durante el período posterior al tratamiento. Se desconocen los efectos a largo plazo de los fármacos de bevacizumab en la fertilidad. Informar a las mujeres con capacidad reproductiva del riesgo de insuficiencia ovárica antes de iniciar la administración de ZIRABEV [*ver Reacciones adversas (6.1), Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

5.12 Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

ZIRABEV no está indicado para su uso con quimioterapia basada en antraciclinas. La incidencia de disfunción ventricular izquierda de grado ≥ 3 fue del 1 % en los pacientes que recibieron bevacizumab, en comparación con el 0.6 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Entre los pacientes que recibieron tratamiento previo con antraciclinas, la tasa de ICC fue del 4 % para los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con el 0.6 % para los pacientes que recibieron quimioterapia sola.

En los pacientes con neoplasia maligna hematológica no tratados previamente, la incidencia de ICC y la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) aumentaron en los pacientes que

recibieron bevacizumab con quimioterapia basada en antraciclinas, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con el mismo régimen de quimioterapia. La proporción de pacientes con una disminución de la FEVI desde el inicio de ≥ 20 % o una disminución desde el inicio del 10 % a < 50 % fue del 10 % en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con el 5 % en los pacientes que recibieron quimioterapia sola. El tiempo hasta la aparición de disfunción ventricular izquierda o ICC fue de 1 a 6 meses después de la primera dosis en al menos el 85 % de los pacientes y se resolvió en el 62 % de los pacientes que presentaron ICC en el grupo de bevacizumab, en comparación con el 82 % en el grupo de placebo. Discontinuar la administración de ZIRABEV en pacientes que presentan ICC.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Perforaciones gastrointestinales y fístulas [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- Complicaciones quirúrgicas y en la cicatrización de heridas [ver Advertencias y precauciones (5.2)].
- Hemorragia [ver Advertencias y precauciones (5.3)].
- Eventos tromboembólicos arteriales [ver Advertencias y precauciones (5.4)].
- Eventos tromboembólicos venosos [ver Advertencias y precauciones (5.5)].
- Hipertensión [ver Advertencias y precauciones (5.6)].
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible [ver Advertencias y precauciones (5.7)].
- Lesión renal y proteinuria [ver Advertencias y precauciones (5.8)].
- Reacciones relacionadas con la infusión [ver Advertencias y precauciones (5.9)].
- Insuficiencia ovárica [ver Advertencias y precauciones (5.11)].
- Insuficiencia cardíaca congestiva [ver Advertencias y precauciones (5.12)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad en la sección Advertencias y precauciones y los descritos a continuación reflejan la exposición a bevacizumab en 4463 pacientes, incluidos pacientes con CCRm (AVF2107g, E3200); CPNM no escamoso (E4599); GBM (EORTC 26101); CRm (BO17705); cáncer de cuello uterino (GOG-0240); cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario (MO22224, AVF4095, GOG-0213 y GOG-0218); u otro tipo de cáncer en la dosis y el esquema recomendados para una mediana de 6 a 23 dosis. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes que recibieron bevacizumab como agente único o en combinación con otras terapias para el cáncer a una tasa > 10 % fueron epistaxis, dolor de cabeza, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia, alteración del lagrimal, dolor de espalda y dermatitis exfoliativa.

En los estudios clínicos, se discontinuó la administración de bevacizumab en el 8 % al 22 % de los pacientes debido a reacciones adversas [ver Estudios clínicos (14)].

Cáncer colorrectal metastásico

En combinación con IFL en embolada

La seguridad del bevacizumab se evaluó en 392 pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab en un estudio doble ciego y controlado con tratamiento activo (AVF2107g), en el que se comparó bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas) con IFL en embolada y un placebo con IFL en embolada en pacientes con CCRm [ver Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a placebo con IFL en embolada, bevacizumab con IFL en embolada, o bevacizumab con fluorouracilo y leucovorina. Las

características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia. Se recopilaron todas las reacciones adversas de grados 3 a 4 y determinadas reacciones adversas de grados 1 a 2 (es decir, hipertensión, proteinuria, eventos tromboembólicos) en toda la población del estudio. Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas de grados 3 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab frente a placebo en el estudio AVF2107g

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con IFL (N = 392)	Placebo con IFL (N = 396)
Hematología		
Leucopenia	37 %	31 %
Neutropenia	21 %	14 %
Gastrointestinal		
Diarrea	34 %	25 %
Dolor abdominal	8 %	5 %
Estreñimiento	4 %	2 %
Vascular		
Hipertensión	12 %	2 %
Trombosis venosa profunda	9 %	5 %
Trombosis intraabdominal	3 %	1 %
Síncope	3 %	1 %
General		
Astenia	10 %	7 %
Dolor	8 %	5 %

^a Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTC), versión 3

En combinación con FOLFOX4

La seguridad del bevacizumab se evaluó en 521 pacientes en un estudio abierto, controlado con tratamiento activo (E3200) en pacientes tratados previamente con irinotecán y fluorouracilo para la terapia inicial del CCRm. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a FOLFOX4, bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas antes de FOLFOX4 el día 1) con FOLFOX4, o bevacizumab solo (10 mg/kg cada 2 semanas). La administración del bevacizumab continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia. Algunos eventos no hematológicos de grados 3 a 5 y hematológicos de grados 4 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con FOLFOX4, en comparación con FOLFOX4 solo, fueron fatiga (19 % frente a 13 %), diarrea (18 % frente a 13 %), neuropatía sensorial (17 % frente a 9 %), náuseas (12 % frente a 5 %), vómitos (11 % frente a 4 %), deshidratación (10 % frente a 5 %), hipertensión (9 % frente a 2 %), dolor abdominal (8 % frente a 5 %), hemorragia (5 % frente a 1 %), otros eventos neurológicos (5 % frente a 3 %), íleo (4 % frente a 1 %) y dolor de cabeza (3 % frente a 0 %). Es probable que estos datos subestimen las verdaderas tasas de reacciones adversas debido a los mecanismos de notificación.

Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea

La seguridad del bevacizumab se evaluó como tratamiento de primera línea en 422 pacientes con CPNM no operable que recibieron al menos una dosis de bevacizumab en un ensayo multicéntrico, abierto y controlado con tratamiento activo (E4599) [ver Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia con CPNM no escamoso, localmente avanzado, metastásico o recurrente fueron aleatorizados (1:1) para recibir seis ciclos de 21 días de paclitaxel y carboplatino con o sin bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas). Tras la finalización o la discontinuación de la quimioterapia, los pacientes aleatorizados para recibir bevacizumab continuaron recibiendo el bevacizumab solo hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a pacientes con histología escamosa predominante (solo tumores de tipo de células mixtas), metástasis en el SNC, hemoptisis macroscópica (1/2 cucharadita o más de sangre roja), angina inestable, o que recibían anticoagulación terapéutica. Las características demográficas de la

población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Solo se recopilieron las reacciones adversas no hematológicas de grados 3 a 5 y hematológicas de grados 4 a 5. Las reacciones adversas no hematológicas de grados 3 a 5 y hematológicas de grados 4 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con paclitaxel y carboplatino, en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola, fueron neutropenia (27 % frente a 17 %), fatiga (16 % frente a 13 %), hipertensión (8 % frente a 0.7 %), infección sin neutropenia (7 % frente a 3 %), tromboembolia venosa (5 % frente a 3 %), neutropenia febril (5 % frente a 2 %), neumonitis/infiltrados pulmonares (5 % frente a 3 %), infección por neutropenia de grado 3 o 4 (4 % frente a 2 %), hiponatremia (4 % frente a 1 %), dolor de cabeza (3 % frente a 1 %) y proteinuria (3 % frente a 0 %).

Glioblastoma recurrente

La seguridad del bevacizumab se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico (EORTC 26101) en pacientes con GBM recurrente tras radioterapia y temozolomida, de los cuales 278 recibieron al menos una dosis de bevacizumab y se consideran evaluables para la seguridad [ver Estudios clínicos (14.4)]. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) con lomustina o lomustina sola hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia. En el grupo de bevacizumab con lomustina, el 22 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas, en comparación con el 10 % de los pacientes del grupo de lomustina. En los pacientes que recibieron bevacizumab con lomustina, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en otras indicaciones aprobadas.

Carcinoma de células renales metastásico

La seguridad del bevacizumab se evaluó en 337 pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab en un estudio multicéntrico y doble ciego (BO17705) en pacientes con CRm. Los pacientes que se habían sometido a una nefrectomía fueron aleatorizados (1:1) para recibir bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) o placebo con interferón alfa [ver Estudios clínicos (14.5)]. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de grados 3 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (>2 %) fueron fatiga (13 % frente a 8 %), astenia (10 % frente a 7 %), proteinuria (7 % frente a 0 %), hipertensión (6 % frente a 1 %; incluida hipertensión y crisis hipertensiva) y hemorragia (3 % frente a 0.3 %; incluida epistaxis, hemorragia del intestino delgado, ruptura de aneurisma, hemorragia por úlcera gástrica, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hemorragia del intestino grueso, hemorragia de las vías respiratorias y hematoma por traumatismo). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas de grados 1 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 5 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab frente a placebo con interferón alfa en el estudio BO17705

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con interferón alfa (N = 337)	Placebo con interferón alfa (N = 304)
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	36 %	31 %
Pérdida de peso	20 %	15 %
General		
Fatiga	33 %	27 %
Vascular		
Hipertensión	28 %	9 %

Respiratoria, torácica y mediastínica		
Epistaxis	27 %	4 %
Disfonía	5 %	0 %
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza	24 %	16 %
Gastrointestinal		
Diarrea	21 %	16 %
Renal y urinaria		
Proteinuria	20 %	3 %
Musculoesquelética y de tejido conectivo		
Mialgia	19 %	14 %
Dolor de espalda	12 %	6 %

^aNCI-CTC, versión 3

Las siguientes reacciones adversas se informaron con una incidencia 5 veces mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab con interferón alfa, en comparación con los pacientes que recibieron placebo con interferón alfa, y no se representan en la Tabla 3: sangrado gingival (13 pacientes frente a 1 paciente); rinitis (9 frente a 0); visión borrosa (8 frente a 0); gingivitis (8 frente a 1); enfermedad por reflujo gastroesofágico (8 frente a 1); acúfenos (7 frente a 1); absceso dental (7 frente a 0); úlcera bucal (6 frente a 0); acné (5 frente a 0); sordera (5 frente a 0); gastritis (5 frente a 0); dolor gingival (5 frente a 0) y embolia pulmonar (5 frente a 1).

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

La seguridad del bevacizumab se evaluó en 218 pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab en un estudio multicéntrico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico [ver Estudios clínicos (14.6)]. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) para recibir paclitaxel y cisplatino con o sin bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas), o paclitaxel y topotecán con o sin bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas). Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de grados 3 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en 218 pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con 222 pacientes que recibieron quimioterapia sola, fueron dolor abdominal (12 % frente a 10 %), hipertensión (11 % frente a 0.5 %), trombosis (8 % frente a 3 %), diarrea (6 % frente a 3 %), fístula anal (4 % frente a 0 %), proctalgia (3 % frente a 0 %), infección de las vías urinarias (8 % frente a 6 %), celulitis (3 % frente a 0.5 %), fatiga (14 % frente a 10 %), hipopotasemia (7 % frente a 4 %), hiponatremia (4 % frente a 1 %), deshidratación (4 % frente a 0.5 %), neutropenia (8 % frente a 4 %), linfocitopenia (6 % frente a 3 %), dolor de espalda (6 % frente a 3 %) y dolor pélvico (6 % frente a 1 %). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones adversas de grados 1 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 5 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola en el estudio GOG-0240

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con quimioterapia (N = 218)	Quimioterapia (N = 222)
General		
Fatiga	80 %	75 %
Edema periférico	15 %	22 %
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	34 %	26 %
Hiperglucemia	26 %	19 %
Hipomagnesemia	24 %	15 %
Pérdida de peso	21 %	7 %
Hiponatremia	19 %	10 %

Hipoalbuminemia	16 %	11 %
Vascular		
Hipertensión	29 %	6 %
Trombosis	10 %	3 %
Infecciones		
Infección de las vías urinarias	22 %	14 %
Infección	10 %	5 %
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza	22 %	13 %
Disartria	8 %	1 %
Psiquiátrica		
Ansiedad	17 %	10 %
Respiratoria, torácica y mediastínica		
Epistaxis	17 %	1 %
Renal y urinaria		
Aumento de la creatinina en sangre	16 %	10 %
Proteinuria	10 %	3 %
Gastrointestinal		
Estomatitis	15 %	10 %
Proctalgia	6 %	1 %
Fístula anal	6 %	0 %
Sistema reproductivo y mama		
Dolor pélvico	14 %	8 %
Hematología		
Neutropenia	12 %	6 %
Linfocitopenia	12 %	5 %

^a NCI-CTC, versión 3

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

Estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial

La seguridad del bevacizumab se evaluó en GOG-0218, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres grupos, que evaluó la adición de bevacizumab a carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial [ver Estudios clínicos (14.7)]. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a carboplatino y paclitaxel sin bevacizumab (CPP), carboplatino y paclitaxel con bevacizumab durante un máximo de seis ciclos (CPB15), o carboplatino y paclitaxel con bevacizumab durante seis ciclos seguidos de bevacizumab como agente único con un máximo de 16 dosis adicionales (CPB15+). Se administró bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg cada tres semanas. En este ensayo, 1215 pacientes recibieron al menos una dosis de bevacizumab. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de grados 3 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en cualquiera de los grupos de bevacizumab frente al grupo de control fueron fatiga (CPB15+: 9 %, CPB15: 6 %, CPP: 6 %), hipertensión (CPB15+: 10 %, CPB15: 6 %, CPP: 2 %), trombocitopenia (CPB15+: 21 %, CPB15: 20 %, CPP: 15 %) y leucopenia (CPB15+: 51 %, CPB15: 53 %, CPP: 50 %). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas de grados 1 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 5 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola en el estudio GOG-0218

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con carboplatino y paclitaxel seguido de bevacizumab solo ^b (N = 608)	Bevacizumab con carboplatino y paclitaxel ^c (N = 607)	Carboplatino y paclitaxel ^d (N = 602)
-------------------------------	---	---	---

General			
Fatiga	80 %	72 %	73 %
Gastrointestinal			
Náuseas	58 %	53 %	51 %
Diarrea	38 %	40 %	34 %
Estomatitis	25 %	19 %	14 %
Musculoesquelética y de tejido conectivo			
Artralgia	41 %	33 %	35 %
Dolor en las extremidades	25 %	19 %	17 %
Debilidad muscular	15 %	13 %	9 %
Sistema nervioso			
Dolor de cabeza	34 %	26 %	21 %
Disartria	12 %	10 %	2 %
Vascular			
Hipertensión	32 %	24 %	14 %
Respiratoria, torácica y mediastínica			
Epistaxis	31 %	30 %	9 %
Disnea	26 %	28 %	20 %
Trastorno de la mucosa nasal	10 %	7 %	4 %

^a NCI-CTC, versión 3,

^b CPB15+,

^c CPB15,

^d CPP

Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino
 La seguridad del bevacizumab se evaluó en 179 pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab en un estudio multicéntrico abierto (MO22224), en el que los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para bevacizumab con quimioterapia o quimioterapia sola en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino, que reapareció en un plazo de <6 meses desde la terapia más reciente con platino [ver Estudios clínicos (14.8)]. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas. Los pacientes no habían recibido más de 2 regímenes previos de quimioterapia. El ensayo excluyó a pacientes con evidencia de afectación rectosigmoidea en una exploración pélvica o afectación intestinal en una tomografía computarizada o síntomas clínicos de obstrucción intestinal. Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El 40 % de los pacientes del grupo de quimioterapia sola recibió bevacizumab solo tras la progresión. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de grados 3 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en 179 pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con 181 pacientes que recibieron quimioterapia sola, fueron hipertensión (6.7 % frente a 1.1 %) y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (4.5 % frente a 1.7 %). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas de grados 2 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 5 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola en el estudio MO22224

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con quimioterapia (N = 179)	Quimioterapia (N = 181)
Hematología		
Neutropenia	31 %	25 %
Vascular		
Hipertensión	19 %	6 %
Sistema nervioso		
Neuropatía sensorial periférica	18 %	7 %

General		
Inflamación de la mucosa	13 %	6 %
Renal y urinaria		
Proteinuria	12 %	0.6 %
Piel y tejido subcutáneo		
Eritrodisestesia palmoplantar	11 %	5 %
Infecciones		
Infección	11 %	4 %
Respiratoria, torácica y mediastínica		
Epistaxis	5 %	0 %

^a NCI-CTC, versión 3

Estudio AVF4095g de cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino

La seguridad del bevacizumab se evaluó en 247 pacientes que recibieron al menos una dosis de bevacizumab en un estudio doble ciego (AVF4095g) en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino [ver Estudios clínicos (14.9)]. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir bevacizumab (15 mg/kg) o placebo cada 3 semanas con carboplatino y gemcitabina durante 6 a 10 ciclos, seguidos de bevacizumab o placebo solo hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de grados 3 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con placebo con quimioterapia, fueron trombocitopenia (40 % frente a 34 %), náuseas (4 % frente a 1.3 %), fatiga (6 % frente a 4 %), dolor de cabeza (4 % frente a 0.9 %), proteinuria (10 % frente a 0.4 %), disnea (4 % frente a 1.7 %), epistaxis (5 % frente a 0.4 %) e hipertensión (17 % frente a 0.9 %). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones adversas de grados 1 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 5 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia frente a placebo con quimioterapia en el estudio AVF4095g

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con carboplatino y gemcitabina (N = 247)	Placebo con carboplatino y gemcitabina (N = 233)
General		
Fatiga	82 %	75 %
Inflamación de la mucosa	15 %	10 %
Gastrointestinal		
Náuseas	72 %	66 %
Diarrea	38 %	29 %
Estomatitis	15 %	7 %
Hemorroides	8 %	3 %
Sangrado gingival	7 %	0 %
Hematología		
Trombocitopenia	58 %	51 %
Respiratoria, torácica y mediastínica		
Epistaxis	55 %	14 %
Disnea	30 %	24 %
Tos	26 %	18 %
Dolor orofaríngeo	16 %	10 %
Disfonía	13 %	3 %
Rinorrea	10 %	4 %

Congestión de los senos paranasales	8 %	2 %
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza	49 %	30 %
Mareos	23 %	17 %
Vascular		
Hipertensión	42 %	9 %
Musculoesquelética y de tejido conectivo		
Artralgia	28 %	19 %
Dolor de espalda	21 %	13 %
Psiquiátrica		
Insomnio	21 %	15 %
Renal y urinaria		
Proteinuria	20 %	3 %
Lesión y procedimiento		
Contusión	17 %	9 %
Infecciones		
Sinusitis	15 %	9 %

^a NCI-CTC, versión 3

Estudio GOG-0213

La seguridad del bevacizumab se evaluó en un estudio abierto controlado (GOG-0213) en 325 pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino, que no habían recibido más de un régimen previo de quimioterapia [ver Estudios clínicos (14.9)]. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir carboplatino y paclitaxel durante 6 a 8 ciclos o bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) con carboplatino y paclitaxel durante 6 a 8 ciclos, seguido de bevacizumab como agente único hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las características demográficas de la población de seguridad eran similares a las de la población de eficacia.

Las reacciones adversas de grados 3 a 4 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 2 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con quimioterapia sola, fueron hipertensión (11 % frente a 0.6 %), fatiga (8 % frente a 3 %), neutropenia febril (6 % frente a 3 %), proteinuria (8 % frente a 0 %), dolor abdominal (6 % frente a 0.9 %), hiponatremia (4 % frente a 0.9 %), dolor de cabeza (3 % frente a 0.9 %) y dolor en las extremidades (3 % frente a 0 %). Las reacciones adversas se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8: Reacciones adversas de grados 1 a 5 que se produjeron con una mayor incidencia (≥ 5 %) en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola en el estudio GOG-0213

Reacción adversa ^a	Bevacizumab con carboplatino y paclitaxel (N = 325)	Carboplatino y paclitaxel (N = 332)
Musculoesquelética y de tejido conectivo		
Artralgia	45 %	30 %
Mialgia	29 %	18 %
Dolor en las extremidades	25 %	14 %
Dolor de espalda	17 %	10 %
Debilidad muscular	13 %	8 %
Dolor de cuello	9 %	0 %
Vascular		
Hipertensión	42 %	3 %
Gastrointestinal		
Diarrea	39 %	32 %
Dolor abdominal	33 %	28 %

Vómitos	33 %	25 %
Estomatitis	33 %	16 %
Sistema nervioso		
Dolor de cabeza	38 %	20 %
Disartria	14 %	2 %
Mareos	13 %	8 %
Metabolismo y nutrición		
Disminución del apetito	35 %	25 %
Hiperglucemia	31 %	24 %
Hipomagnesemia	27 %	17 %
Hiponatremia	17 %	6 %
Pérdida de peso	15 %	4 %
Hipocalcemia	12 %	5 %
Hipoalbuminemia	11 %	6 %
Hiperpotasemia	9 %	3 %
Respiratoria, torácica y mediastínica		
Epistaxis	33 %	2 %
Disnea	30 %	25 %
Tos	30 %	17 %
Rinitis alérgica	17 %	4 %
Trastorno de la mucosa nasal	14 %	3 %
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción exfoliativa	23 %	16 %
Trastorno de las uñas	10 %	2 %
Piel seca	7 %	2 %
Renal y urinaria		
Proteinuria	17 %	1 %
Aumento de la creatinina en sangre	13 %	5 %
Hepática		
Aumento de aspartato aminotransferasa	15 %	9 %
General		
Dolor de pecho	8 %	2 %
Infecciones		
Sinusitis	7 %	2 %

^a NCI-CTC, versión 3

6.2 Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de observar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influida por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, puede ser confusa la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros fármacos de bevacizumab.

En estudios clínicos para el tratamiento adyuvante de un tumor sólido, el 0.6 % (14/2233) de los pacientes tuvieron resultados positivos para anticuerpos emergentes del tratamiento contra bevacizumab, según lo detectado mediante un análisis electroquimioluminiscente (ECL). De estos 14 pacientes, tres tuvieron resultados positivos para anticuerpos neutralizantes contra bevacizumab utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos contra bevacizumab.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de fármacos de bevacizumab posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño

incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Generales: Poliserositis

Cardiovasculares: Hipertensión pulmonar, oclusión venosa mesentérica

Gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal, necrosis intestinal, úlcera anastomótica

Sanguíneas y linfáticas: Pancitopenia

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la vesícula biliar

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Osteonecrosis de mandíbula

Renales: Microangiopatía trombotica renal (manifestada como proteinuria grave)

Respiratorias: Perforación del tabique nasal

Vasculares: Aneurismas arteriales (incluidos aórticos), disecciones y ruptura

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Efectos de ZIRABEV en otros fármacos

No se observó ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del irinotecán o su metabolito activo SN38, el interferón alfa, el carboplatino o el paclitaxel cuando se administró bevacizumab en combinación con estos fármacos; sin embargo, 3 de los 8 pacientes que recibieron bevacizumab con paclitaxel y carboplatino tuvieron una menor exposición al paclitaxel después de cuatro ciclos de tratamiento (el día 63) que los del día 0, mientras que los pacientes que recibieron paclitaxel y carboplatino solo tuvieron una mayor exposición al paclitaxel el día 63 que el día 0.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de los hallazgos de estudios con animales y su mecanismo de acción [*ver Farmacología clínica (12.1)*], los fármacos de bevacizumab pueden causar daño fetal en mujeres embarazadas. Los informes posteriores a la comercialización limitados describen casos de malformaciones fetales con el uso de fármacos de bevacizumab en el embarazo; sin embargo, estos informes no son suficientes como para determinar los riesgos asociados al fármaco. En estudios de reproducción en animales, la administración intravenosa de bevacizumab a conejas preñadas cada 3 días durante la organogénesis a dosis de aproximadamente 1 a 10 veces la dosis clínica de 10 mg/kg produjo reabsorciones fetales, menor aumento de peso materno y fetal, y múltiples malformaciones congénitas, incluidas opacidades corneales y osificación anormal del cráneo y el esqueleto, incluidos defectos en extremidades y falanges (*ver Datos*). Además, los modelos animales vinculan la angiogénesis y el VEGF y su receptor VEGFR2 con aspectos críticos de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo general calculado de defectos congénitos importantes es del 2 al 4 %, y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 15 al 20 %.

Datos

Datos sobre animales

Las conejas preñadas que recibieron dosis de 10 mg/kg a 100 mg/kg de bevacizumab (aproximadamente entre 1 y 10 veces la dosis clínica de 10 mg/kg) cada tres días durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 18) mostraron disminuciones en el peso corporal materno y fetal y un aumento en el número de

reabsorciones fetales. Hubo aumentos relacionados con la dosis en el número de camadas con fetos con algún tipo de malformación (42 % para la dosis de 0 mg/kg, 76 % para la dosis de 30 mg/kg y 95 % para la dosis de 100 mg/kg) o alteraciones fetales (9 % para la dosis de 0 mg/kg, 15 % para la dosis de 30 mg/kg y 61 % para la dosis de 100 mg/kg). Se observaron deformidades esqueléticas en todos los niveles de dosis, con algunas anomalías, incluido meningocele, solo en el nivel de dosis de 100 mg/kg. Los efectos teratogénicos incluyeron: osificación reducida o irregular en el cráneo, la mandíbula, la columna vertebral, las costillas, la tibia y los huesos de las patas; deformidades en las fontanelas, las costillas y las patas traseras; opacidad corneal; y ausencia de falanges en las patas traseras.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles con respecto a la presencia de fármacos de bevacizumab en la leche materna, los efectos en el bebé lactante o los efectos en la producción de leche. Hay presencia de IgG humana en la leche materna, pero los datos publicados sugieren que los anticuerpos de la leche materna no ingresan en la circulación de recién nacidos y bebés en cantidades considerables. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en bebés lactantes por fármacos de bevacizumab, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ZIRABEV y durante 6 meses después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Mujeres

Los fármacos de bevacizumab pueden causar daño fetal cuando se administran a una mujer embarazada [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZIRABEV y durante 6 meses después de la última dosis.

Infertilidad

Mujeres

Los fármacos de bevacizumab aumentan el riesgo de insuficiencia ovárica y pueden afectar a la fertilidad. Informar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el riesgo de insuficiencia ovárica antes de la primera dosis de ZIRABEV. Se desconocen los efectos a largo plazo de los fármacos de bevacizumab en la fertilidad.

En un estudio clínico de 179 mujeres premenopáusicas aleatorizadas para recibir quimioterapia con o sin bevacizumab, la incidencia de insuficiencia ovárica fue mayor en las pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia (34 %), en comparación con las pacientes que recibieron quimioterapia sola (2 %). Después de discontinuar la administración de bevacizumab con quimioterapia, se produjo una recuperación de la función ovárica en el 22 % de estas pacientes [*ver Advertencias y precauciones (5.11), Reacciones adversas (6.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de los fármacos de bevacizumab en pacientes pediátricos. En los informes publicados en la literatura, se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años que recibieron bevacizumab. Los fármacos de bevacizumab no están aprobados para su uso en pacientes menores de 18 años.

No se observó actividad antitumoral en ocho pacientes pediátricos con GBM recidivante que recibieron bevacizumab e irinotecán. La adición de bevacizumab al estándar de atención no produjo ninguna mejora en la

supervivencia sin eventos en pacientes pediátricos inscritos en dos estudios clínicos aleatorizados, uno en glioma de alto grado (n = 121) y otro en rabdomiosarcoma metastásico o sarcoma de partes blandas no rabdomiosarcoma (n = 154).

Según el análisis farmacocinético poblacional de los datos de 152 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con cáncer (de 7 meses a 21 años de edad), la depuración de bevacizumab normalizada por peso corporal en pacientes pediátricos fue comparable a la de los adultos.

Datos de toxicidad en animales jóvenes

Macacos jóvenes con placas de crecimiento abiertas mostraron displasia fisaria tras una exposición de 4 a 26 semanas a una dosis de entre 0.4 y 20 veces la dosis recomendada en seres humanos (basada en mg/kg y exposición). La incidencia y la gravedad de la displasia fisaria estuvieron relacionadas con la dosis y fueron parcialmente reversibles tras el cese del tratamiento.

8.5 Uso geriatric

En un análisis exploratorio agrupado de 1745 pacientes de cinco estudios aleatorizados y controlados, el 35 % de los pacientes tenían ≥ 65 años. La incidencia general de ETA aumentó en todos los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los que recibieron quimioterapia sola, independientemente de la edad; sin embargo, el aumento de la incidencia de ETA fue mayor en los pacientes ≥ 65 años (8 % frente a 3 %), en comparación con los pacientes < 65 años (2 % frente a 1 %) [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

11 DESCRIPCIÓN

El bevacizumab-bvzr es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular. El bevacizumab-bvzr es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 que contiene regiones del marco humano y regiones determinantes de complementariedad murina. El bevacizumab-bvzr tiene un peso molecular aproximado de 149 kDa. El bevacizumab-bvzr se produce en un sistema de expresión de células de mamíferos (ovario de hámster chino).

La inyección de ZIRABEV (bevacizumab-bvzr) es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro, en un vial de dosis única para uso intravenoso. ZIRABEV contiene bevacizumab-bvzr a una concentración de 25 mg/ml en un vial de dosis única de 100 mg/4 ml o 400 mg/16 ml.

Cada ml de solución contiene 25 mg de bevacizumab-bvzr, edetato disódico dihidrato (0.05 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), ácido succínico (2.36 mg), sacarosa (85 mg) y agua para inyección, USP. Se añade hidróxido de sodio para ajustar el pH. El pH es 5.5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Los fármacos de bevacizumab se unen al VEGF y evitan la interacción del VEGF con sus receptores (Flt-1 y KDR) en la superficie de las células endoteliales. La interacción del VEGF con sus receptores produce la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos in vitro de angiogénesis. La administración de bevacizumab a modelos xenotrasplantados de cáncer de colon en ratones desnudos (atímicos) causó una reducción del crecimiento microvascular e inhibición de la progresión de la enfermedad metastásica.

12.3 Farmacocinética

El perfil farmacocinético del bevacizumab se evaluó mediante un análisis que midió las concentraciones séricas totales de bevacizumab (es decir, el análisis no distinguió entre bevacizumab libre y bevacizumab unido al ligando del VEGF). Según un análisis farmacocinético poblacional de 491 pacientes que recibieron de 1 a 20 mg/kg de bevacizumab todas las semanas, cada 2 semanas o cada 3 semanas, la farmacocinética del bevacizumab es lineal y el tiempo previsto para alcanzar más del 90 % de la concentración en equilibrio estacionario es de 84 días. El cociente de acumulación tras una dosis de 10 mg/kg de bevacizumab una vez cada 2 semanas es de 2.8.

Las simulaciones poblacionales de las exposiciones a bevacizumab proporcionan una mediana de concentración mínima de 80.3 µg/ml el día 84 (percentil 10, 90: 45, 128) tras una dosis de 5 mg/kg una vez cada dos semanas.

Distribución

El volumen de distribución central medio (% de coeficiente de variación [CV%]) es de 2.9 (22 %) litros.

Eliminación

La depuración media (CV%) es de 0.23 (33) litros/día. La semivida estimada es de 20 días (11 a 50 días).

Poblaciones específicas

La depuración de bevacizumab varió por peso corporal, sexo y carga tumoral. Después de la corrección por el peso corporal, los hombres presentaron una mayor depuración de bevacizumab (0.26 litros/día frente a 0.21 litros/día) y un mayor volumen de distribución central (3.2 litros frente a 2.7 litros) que las mujeres. Los pacientes con una mayor carga tumoral (en o por encima del valor de la mediana de la superficie tumoral) tuvieron una mayor depuración de bevacizumab (0.25 litros/día frente a 0.20 litros/día) que los pacientes con cargas tumorales por debajo de la mediana. En el estudio AVF2107g, no hubo evidencia de menor eficacia (cociente de riesgo para la supervivencia general) en los hombres o los pacientes con una mayor carga tumoral tratados con bevacizumab, en comparación con las mujeres y los pacientes con una carga tumoral baja.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de los fármacos de bevacizumab.

Los fármacos de bevacizumab pueden afectar a la fertilidad. Macacas tratadas con 0.4 a 20 veces la dosis de bevacizumab recomendada en seres humanos mostraron detención del desarrollo folicular o ausencia de cuerpos lúteos, así como disminuciones relacionadas con la dosis en los pesos ováricos y uterinos, la proliferación endometrial y el número de ciclos menstruales. Después de un período de recuperación de 4 o 12 semanas, hubo una tendencia indicativa de reversibilidad. Después del período de recuperación de 12 semanas, ya no se observaba detención de la maduración folicular, pero los pesos ováricos seguían estando moderadamente reducidos. Ya no se observaba reducción de la proliferación endometrial en el punto temporal de recuperación de 12 semanas; sin embargo, seguía siendo evidente la disminución del peso uterino, la ausencia de cuerpos lúteos y la reducción en el número de ciclos menstruales.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Los conejos que recibieron bevacizumab mostraron una menor capacidad de cicatrización de heridas. Con una incisión cutánea de grosor completo y modelos de heridas dérmicas circulares de grosor parcial, la administración de bevacizumab produjo reducciones en la resistencia a la tensión de la herida, disminución de la granulación y la reepitelización, y demora hasta el cierre de la herida.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer colorrectal metastásico

Estudio AVF2107g

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio doble ciego, controlado con tratamiento activo (AVF2107g [NCT00109070]) en 923 pacientes con CCRm no tratado previamente que fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir placebo con IFL en embolada (irinotecán 125 mg/m², fluorouracilo 500 mg/m² y leucovorina 20 mg/m² administrados una vez a la semana durante 4 semanas cada 6 semanas), bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas) con IFL en embolada, o bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas) con fluorouracilo y leucovorina. La inscripción en el grupo de bevacizumab con fluorouracilo y leucovorina se discontinuó después de la inscripción de 110 pacientes de acuerdo con el diseño adaptativo especificado en el protocolo. La administración del bevacizumab continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o durante un máximo de 96 semanas. El criterio de valoración principal fue la supervivencia general (OS).

La mediana de la edad fue de 60 años; el 60 % eran varones, el 79 % eran blancos, el 57 % tenían un estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0, el 21 % tenían un tumor rectal primario y el 28 % habían recibido quimioterapia adyuvante previa. El lugar dominante de la enfermedad era extraabdominal en el 56 % de los pacientes y el hígado en el 38 % de los pacientes.

La adición de bevacizumab mejoró la supervivencia en los subgrupos definidos por edad (<65 años, ≥65 años) y sexo. Los resultados se presentan en la Tabla 9 y la Figura 1.

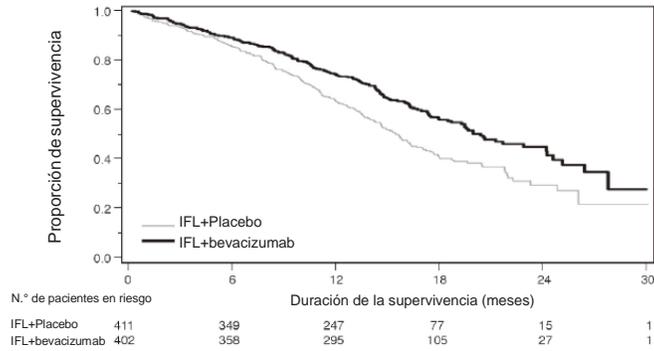
Tabla 9: Resultados de eficacia en el estudio AVF2107g

Parámetro de eficacia	Bevacizumab con IFL en embolada (N = 402)	Placebo con IFL en embolada (N = 411)
Supervivencia general		
Mediana, en meses	20.3	15.6
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.66 (0.54, 0.81)	
Valor de p ^a	<0.001	
Supervivencia sin progresión		
Mediana, en meses	10.6	6.2
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.54 (0.45, 0.66)	
Valor de p ^a	<0.001	
Tasa de respuesta general		
Tasa (%)	45 %	35 %
Valor de p ^b	<0.01	
Duración de la respuesta		
Mediana, en meses	10.4	7.1

^a Mediante la prueba del orden logarítmico estratificada.

^b Mediante la prueba X².

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la duración de la supervivencia en el cáncer colorrectal metastásico en el estudio AVF2107g



Entre los 110 pacientes aleatorizados a bevacizumab con fluorouracilo y leucovorina, la mediana de la OS fue de 18.3 meses, la mediana de la supervivencia sin progresión (PFS) fue de 8.8 meses, la tasa de respuesta general (ORR) fue del 39 % y la mediana de la duración de la respuesta fue de 8.5 meses.

Estudio E3200

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo (E3200 [NCT00025337]) en 829 pacientes que habían sido tratados previamente con irinotecán y fluorouracilo para la terapia inicial de la enfermedad metastásica o como terapia adyuvante. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a FOLFOX4 (día 1: 85 mg/m² de oxaliplatino y 200 mg/m² de leucovorina administrados simultáneamente, luego 400 mg/m² de fluorouracilo en embolada, seguido de 600 mg/m² de forma continua; día 2: 200 mg/m² de leucovorina, luego 400 mg/m² de fluorouracilo en embolada, seguido de 600 mg/m² de forma continua; cada 2 semanas), bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas antes de FOLFOX4 el día 1) con FOLFOX4, o bevacizumab solo (10 mg/kg cada 2 semanas). La administración del bevacizumab continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la OS.

Se cerró la inclusión en el grupo de bevacizumab solo después de la inscripción de 244 de los 290 pacientes previstos tras un análisis provisional previsto por parte del comité de monitoreo de datos basado en la evidencia de disminución de la supervivencia, en comparación con FOLFOX4 solo.

La mediana de la edad fue de 61 años; el 60 % eran varones, el 87 % eran blancos, el 49 % tenían un estado general según el ECOG de 0, el 26 % habían recibido radioterapia previa y el 80 % habían recibido quimioterapia adyuvante previa, el 99 % habían recibido irinotecán previo con o sin fluorouracilo para la enfermedad metastásica y el 1 % habían recibido irinotecán y fluorouracilo como terapia adyuvante previa.

La adición de bevacizumab a FOLFOX4 produjo una supervivencia significativamente más prolongada, en comparación con FOLFOX4 solo; la mediana de la OS fue de 13.0 meses frente a 10.8 meses (cociente de riesgo [HR] 0.75 [IC del 95 %: 0.63, 0.89], valor de p 0.001 mediante la prueba del orden logarítmico estratificada) con un beneficio clínico observado en los subgrupos definidos por edad (<65 años, ≥65 años) y sexo. La PFS y la ORR, según la evaluación del investigador, fueron mayores en los pacientes que recibieron bevacizumab con FOLFOX4.

Estudio TRC-0301

La actividad del bevacizumab con fluorouracilo (en embolada o en infusión) y leucovorina se evaluó en un estudio de un solo grupo (TRC-0301 [NCT00066846]) en el que se inscribieron 339 pacientes con CCRm con progresión de la enfermedad después de quimioterapia basada en irinotecán y oxaliplatino. El 73 % de los pacientes recibieron fluorouracilo y leucovorina en embolada de forma simultánea. Se verificó una respuesta parcial objetiva en los primeros 100 pacientes evaluables con una ORR del 1 % (IC del 95 %: 0 %, 5.5 %).

Estudio ML18147

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, multinacional y controlado (ML18147 [NCT00700102]) en 820 pacientes con CCRm confirmado histológicamente cuya enfermedad había progresado con un régimen que contenía bevacizumab de primera línea. Se excluyó a los pacientes cuya enfermedad progresó dentro de los 3 meses de iniciar la quimioterapia de primera línea y si habían recibido bevacizumab durante menos de 3 meses consecutivos como primera línea. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) dentro de los 3 meses posteriores a la discontinuación del bevacizumab como tratamiento de primera línea para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina-irinotecán o fluoropirimidina-oxaliplatino con o sin bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas o 7.5 mg/kg cada 3 semanas). La elección del tratamiento de segunda línea estuvo supeditada a la quimioterapia de primera línea. El tratamiento de segunda línea se administró hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la OS. Un criterio de valoración secundario fue la ORR.

La mediana de la edad fue de 63 años (21 a 84 años); el 64 % eran varones, el 52 % tenían un estado general según el ECOG de 1, el 44 % tenían un estado general según el ECOG de 0, el 58 % habían recibido terapia con irinotecán como tratamiento de primera línea, el 55 % evolucionaron con el tratamiento de primera línea dentro de los 9 meses, y el 77 % recibieron su última dosis de bevacizumab como tratamiento de primera línea dentro de los 42 días de la aleatorización. Los regímenes de quimioterapia de segunda línea estuvieron, en general, equilibrados entre cada grupo.

La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas produjo una prolongación estadísticamente significativa de la OS y la PFS. No hubo diferencias significativas en la ORR. Los resultados se presentan en la Tabla 10 y la Figura 2.

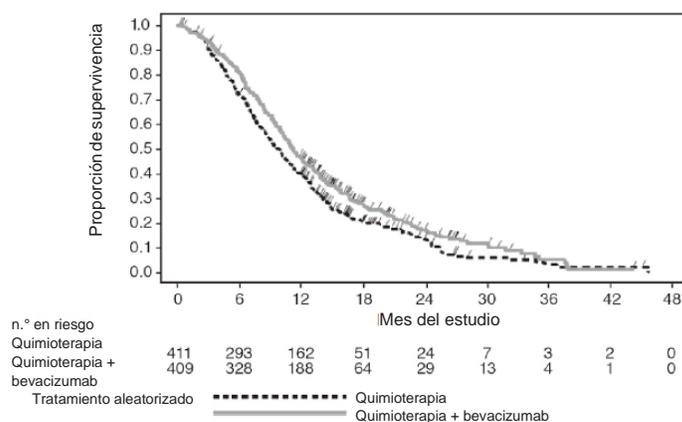
Tabla 10: Resultados de eficacia en el estudio ML18147

Parámetro de eficacia	Bevacizumab con quimioterapia (N = 409)	Quimioterapia (N = 411)
Supervivencia general^a		
Mediana, en meses	11.2	9.8
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.81 (0.69, 0.94)	
Supervivencia sin progresión^b		
Mediana, en meses	5.7	4.0
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.68 (0.59, 0.78)	

^a p = 0.0057 mediante la prueba del orden logarítmico no estratificada.

^b Valor de p < 0.0001 mediante la prueba del orden logarítmico no estratificada.

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier para la duración de la supervivencia en el cáncer colorrectal metastásico en el estudio ML18147



14.2 Falta de eficacia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon

La falta de eficacia del bevacizumab como complemento de la quimioterapia estándar para el tratamiento adyuvante del cáncer de colon se determinó en dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos y multicéntricos.

El primer estudio (BO17920 [NCT00112918]) se llevó a cabo en 3451 pacientes con cáncer de colon en estadio II y III de riesgo alto, que se habían sometido a cirugía por cáncer de colon con intención curativa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bevacizumab a una dosis equivalente a 2.5 mg/kg/semana en un esquema de 2 semanas con FOLFOX4 (N = 1155) o en un esquema de 3 semanas con XELOX (N = 1145) o FOLFOX4 solo (N = 1151). El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin enfermedad (DFS) en los pacientes con cáncer de colon en estadio III.

La mediana de la edad fue de 58 años; el 54 % eran varones, el 84 % eran blancos y el 29 % tenían ≥ 65 años. El 83 % presentaba enfermedad en estadio III.

La adición de bevacizumab a la quimioterapia no mejoró la DFS. En comparación con FOLFOX4 en monoterapia, la proporción de pacientes en estadio III con recurrencia de la enfermedad o con muerte debido a la progresión de la enfermedad fue numéricamente mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab con FOLFOX4 o con XELOX. Los cocientes de riesgo para la DFS fueron de 1.17 (IC del 95 %: 0.98, 1.39) para bevacizumab con FOLFOX4 frente a FOLFOX4 solo y de 1.07 (IC del 95 %: 0.90, 1.28) para bevacizumab con XELOX frente a FOLFOX4 solo. Los cocientes de riesgo para la OS fueron de 1.31 (IC del 95 %: 1.03, 1.67) y de 1.27 (IC del 95 %: 1, 1.62) para la comparación de bevacizumab con FOLFOX4 frente a FOLFOX4 solo y bevacizumab con XELOX frente a FOLFOX4 solo, respectivamente. Se observó una falta de eficacia similar para la DFS en los grupos que contenían bevacizumab, en comparación con FOLFOX4 solo en la cohorte de riesgo alto en estadio II.

En un segundo estudio (NSABP-C-08 [NCT00096278]), se aleatorizó a pacientes con cáncer de colon en estadios II y III, que se habían sometido a cirugía con intención curativa, para recibir bevacizumab administrado a una dosis equivalente a 2.5 mg/kg/ semana con mFOLFOX6 (N = 1354) o mFOLFOX6 solo (N = 1356). La mediana de la edad fue de 57 años; el 50 % eran varones y el 87 % eran blancos. El 75 % tenía enfermedad en estadio III. El criterio principal fue la DFS entre los pacientes en estadio III. El HR para la DFS fue de 0.92 (IC del 95 %: 0.77, 1.10). La OS no mejoró significativamente con la adición de bevacizumab a mFOLFOX6 (HR 0.96 [IC del 95 %: 0.75, 1.22]).

14.3 Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea

Estudio E4599

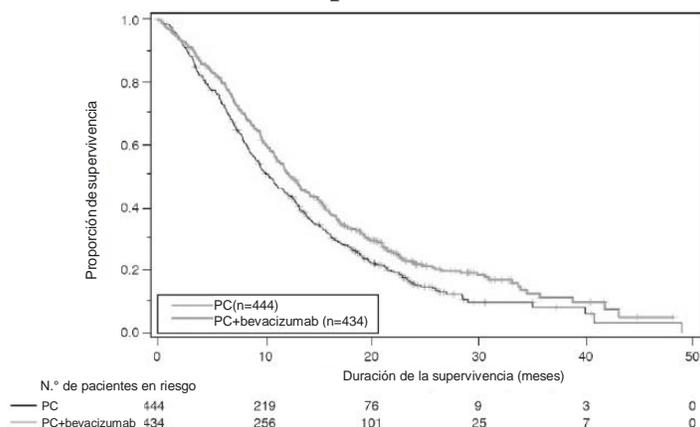
La seguridad y la eficacia del bevacizumab como tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, metastásico o recurrente se evaluaron en un estudio único, grande, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, abierto y multicéntrico (E4599 [NCT00021060]). Un total de 878 pacientes sin tratamiento previo de quimioterapia con CPNM no escamoso, localmente avanzado, metastásico o recurrente fueron aleatorizados (1:1) para recibir seis ciclos de 21 días de paclitaxel (200 mg/m²) y carboplatino (área bajo la curva [AUC] 6) con o sin bevacizumab 15 mg/kg. Tras la finalización o la discontinuación de la quimioterapia, los pacientes aleatorizados para recibir bevacizumab continuaron recibiendo el bevacizumab solo hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a pacientes con histología escamosa predominante (solo tumores de tipo de células mixtas), metástasis en el SNC, hemoptisis macroscópica (1/2 cucharadita o más de sangre roja), angina inestable, o que recibían anticoagulación terapéutica. El criterio de valoración principal fue la duración de la supervivencia.

La mediana de edad fue de 63 años; el 54 % eran varones, el 43 % tenía ≥ 65 años y el 28 % tenía una pérdida

de peso ≥ 5 % al ingresar en el estudio. El 11 % tenía enfermedad recurrente. Del 89 % con CPNM de diagnóstico reciente, el 12 % tenía un estadio IIIB con derrame pleural maligno y el 76 % tenía enfermedad en estadio IV.

La OS fue significativamente más prolongada desde el punto de vista estadístico en los pacientes que recibieron bevacizumab con paclitaxel y carboplatino, en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. La mediana de la OS fue de 12.3 meses frente a 10.3 meses (HR: 0.80 [IC del 95 %: 0.68, 0.94], valor de p final 0.013, prueba del orden logarítmico estratificada). Según la evaluación del investigador, que no fue verificada de forma independiente, se informó que los pacientes tuvieron una PFS más prolongada con bevacizumab con paclitaxel y carboplatino, en comparación con la quimioterapia sola. Los resultados se presentan en la Figura 3.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier para la duración de la supervivencia en el cáncer de pulmón no microcítico no escamoso de primera línea en el estudio E4599



En un análisis exploratorio entre subgrupos de pacientes, el impacto de bevacizumab en la OS fue menos sólido en los siguientes subgrupos: mujeres (HR 0.99 [IC del 95 %: 0.79, 1.25]), pacientes ≥ 65 años (HR 0.91 [IC del 95 %: 0.72, 1.14]) y pacientes con ≥ 5 % de pérdida de peso al ingresar en el estudio (HR 0.96 [IC del 95 %: 0.73, 1.26]).

Estudio BO17704

La seguridad y la eficacia del bevacizumab en pacientes con CPNM no escamoso localmente avanzado, metastásico o recurrente, que no habían recibido quimioterapia previa, se estudiaron en otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BO17704 [NCT00806923]). Se aleatorizó a un total de 1043 pacientes (1:1:1) para recibir cisplatino y gemcitabina con placebo, bevacizumab 7.5 mg/kg o bevacizumab 15 mg/kg. El criterio de valoración principal fue la PFS. El criterio de valoración secundario fue la OS.

La mediana de la edad fue de 58 años; el 36 % eran varones, el 29 % tenía ≥ 65 años. El 8 % tenía enfermedad recurrente y el 77 % tenía enfermedad en estadio IV.

La PFS fue significativamente más alta en ambos grupos que contenían bevacizumab, en comparación con el grupo de placebo (HR 0.75 [IC del 95 %: 0.62, 0.91], valor de p 0.0026 para bevacizumab 7.5 mg/kg y HR 0.82 [IC del 95 %: 0.68; 0.98], valor de p 0.0301 para bevacizumab 15 mg/kg). La adición de bevacizumab a cisplatino y gemcitabina no demostró una mejora en la duración de la OS (HR 0.93 [IC del 95 %: 0.78; 1.11], valor de p 0.420 para bevacizumab 7.5 mg/kg y HR 1.03 [IC del 95 %: 0.86, 1.23], valor de p 0.761 para bevacizumab 15 mg/kg).

14.4 Glioblastoma recurrente

Estudio EORTC 26101

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado (2:1) en pacientes con GBM recurrente (EORTC 26101, NCT01290939). Los pacientes con primera progresión tras la radioterapia y temozolomida fueron aleatorizados (2:1) para recibir bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) con lomustina (90 mg/m² cada 6 semanas) o lomustina (110 mg/m² cada 6 semanas) sola hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el estado general de la Organización Mundial de la Salud (0 frente a >0), el uso de corticoides (sí frente a no), el diámetro tumoral más grande (≤ 40 frente a > 40 mm) y la institución. El criterio de valoración principal fue la OS. Los criterios de valoración secundarios fueron la PFS y la ORR evaluadas por el investigador según los Criterios de evaluación de respuesta en neurooncología (RANO) modificados, la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), la función cognitiva y el uso de corticosteroides.

Se aleatorizó a un total de 432 pacientes para recibir lomustina sola (N = 149) o bevacizumab con lomustina (N = 283). La mediana de la edad fue de 57 años; el 24.8 % de los pacientes tenían ≥ 65 años. La mayoría de los pacientes eran varones (61 %); el 66 % tenían una puntuación del estado general de la OMS > 0 ; y en el 56 % el diámetro tumoral más grande era ≤ 40 mm. Aproximadamente el 33 % de los pacientes aleatorizados para recibir lomustina recibieron bevacizumab tras una progresión documentada.

No se observó ninguna diferencia en la OS (HR 0.91, valor de p 0.4578) entre los grupos; por lo tanto, todos los criterios de valoración secundarios son únicamente descriptivos. La PFS fue más prolongada en el grupo de bevacizumab con lomustina (HR 0.52 [IC del 95 %: 0.41, 0.64]) con una mediana de la PFS de 4.2 meses en el grupo de bevacizumab con lomustina y de 1.5 meses en el grupo de lomustina. Entre el 50 % de los pacientes que recibían corticosteroides en la aleatorización, un porcentaje más alto de pacientes del grupo de bevacizumab con lomustina discontinuaron el tratamiento con corticosteroides (23 % frente a 12 %).

Estudio AVF3708g y estudio NCI 06-C-0064E

La eficacia y la seguridad de bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con GBM tratado previamente se evaluaron en un estudio de un solo centro con un solo grupo (NCI 06-C-0064E) y en un estudio multicéntrico, aleatorizado y no comparativo (AVF3708g [NCT00345163]). Las tasas de respuesta en ambos estudios se evaluaron en función de los criterios de la OMS modificados que consideraban el uso de corticosteroides. En AVF3708g, la tasa de respuesta fue del 25.9 % (IC del 95 %: 17 %, 36.1 %) con una mediana de la duración de la respuesta de 4.2 meses (IC del 95 %: 3, 5.7). En el estudio NCI 06-C-0064E, la tasa de respuesta fue del 19.6 % (IC del 95 %: 10.9 %, 31.3 %) con una mediana de la duración de la respuesta de 3.9 meses (IC del 95 %: 2.4, 17.4).

14.5 Carcinoma de células renales metastásico

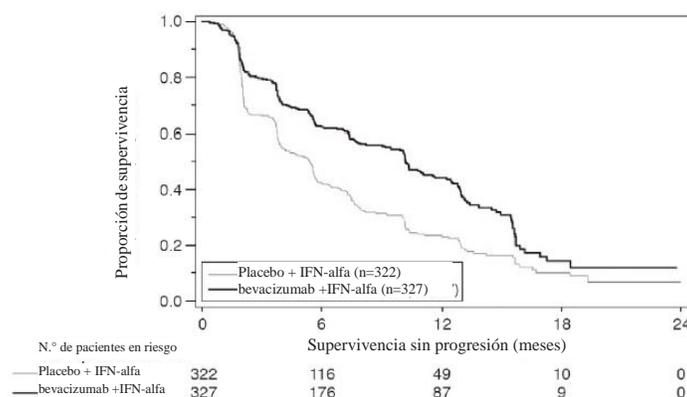
Estudio BO17705

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en pacientes con CRm sin tratamiento previo en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego e internacional (BO17705 [NCT00738530]) que comparaba interferón alfa y bevacizumab frente a interferón alfa y placebo. Un total de 649 pacientes, que se habían sometido a una nefrectomía, fueron aleatorizados (1:1) para recibir bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas; N = 327) o placebo (cada 2 semanas; N = 322) con interferón alfa (9 MUI por vía subcutánea tres veces a la semana durante un máximo de 52 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la PFS evaluada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios fueron la ORR y la OS.

La mediana de la edad fue de 60 años (18 a 82 años); el 70 % eran varones y el 96 % eran blancos. La población del estudio se caracterizó por las siguientes puntuaciones de Motzer: 28 % favorable (0), 56 % intermedio (1 a 2), 8 % mal pronóstico (3 a 5) y 7 % faltante.

La PFS se prolongó de forma estadísticamente significativa entre los pacientes que recibieron bevacizumab, en comparación con el placebo; la mediana de la PFS fue de 10.2 meses frente a 5.4 meses (HR 0.60 [IC del 95 %: 0.49, 0.72], valor de $p < 0.0001$, prueba del orden logarítmico estratificada). Entre los 595 pacientes con enfermedad medible, la ORR también fue significativamente mayor (30 % frente a 12 %, valor de $p < 0.0001$, prueba de Cochran-Mantel-Haenszel [CMH] estratificada). No se produjo ninguna mejora en la OS, según el análisis final realizado después de 444 muertes, con una mediana de la OS de 23 meses en los pacientes que recibieron bevacizumab con interferón alfa y de 21 meses en los pacientes que recibieron interferón solo (HR 0.86, [IC del 95 %: 0.72, 1.04]). Los resultados se presentan en la Figura 4.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en el carcinoma de células renales metastásico en el estudio BO17705



14.6 Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Estudio GOG-0240

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en un estudio aleatorizado, multicéntrico de cuatro grupos para comparar el bevacizumab con la quimioterapia frente a la quimioterapia sola (GOG-0240 [NCT00803062]). Un total de 452 pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) para recibir paclitaxel y cisplatino con o sin bevacizumab, o paclitaxel y topotecán con o sin bevacizumab.

Los regímenes de administración para bevacizumab, paclitaxel, cisplatino y topotecán fueron los siguientes:

- Día 1: paclitaxel 135 mg/m² durante 24 horas, día 2: cisplatino 50 mg/m² con bevacizumab
- Día 1: paclitaxel 175 mg/m² durante 3 horas, día 2: cisplatino 50 mg/m² con bevacizumab
- Día 1: paclitaxel 175 mg/m² durante 3 horas con cisplatino 50 mg/m² con bevacizumab
- Día 1: paclitaxel 175 mg/m² durante 3 horas con bevacizumab, días 1 a 3: topotecán intravenoso (i.v.) 0.75 mg/m² durante 30 minutos

Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o reacciones adversas inaceptables. El criterio de valoración principal fue la OS. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la ORR.

La mediana de la edad fue de 48 años (20 a 85 años). De los 452 pacientes aleatorizados al inicio, el 78 % eran blancos, el 80 % habían recibido radiación previa, el 74 % habían recibido quimioterapia previa de forma simultánea con radiación y el 32 % tenían un intervalo sin platino (PFI) de menos de 6 meses. Los pacientes tenían un estado general según el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) de 0 (58 %) o 1 (42 %). Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron equilibradas entre los grupos.

Los resultados se presentan en la Figura 5 y la Tabla 11.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico en el estudio GOG-0240

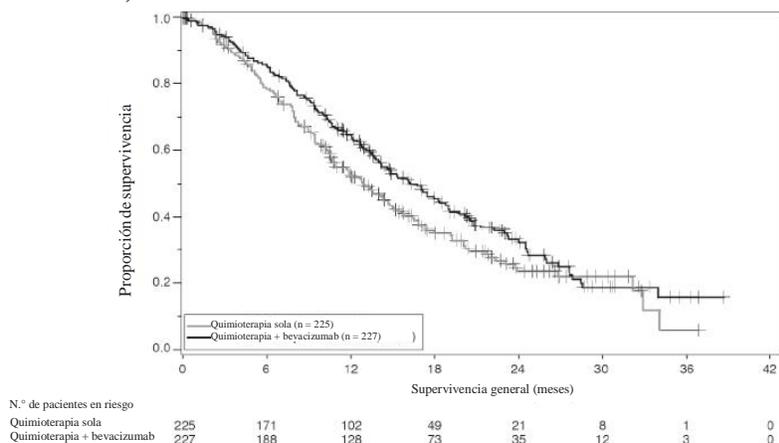


Tabla 11: Resultados de eficacia en el estudio GOG-0240

Parámetro de eficacia	Bevacizumab con quimioterapia (N = 227)	Quimioterapia (N = 225)
Supervivencia general		
Mediana, en meses ^a	16.8	12.9
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.74 (0.58; 0.94)	
Valor de p ^b	0.0132	

^a Estimaciones de Kaplan-Meier.

^b Prueba del orden logarítmico (estratificada).

La ORR fue mayor en los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia (45 % [IC del 95 %: 39, 52]), en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia sola (34 % [IC del 95 %: 28, 40]).

Tabla 12: Resultados de eficacia en el estudio GOG-0240

Parámetro de eficacia	Topotecán y paclitaxel con o sin bevacizumab (N = 223)	Cisplatino y paclitaxel con o sin bevacizumab (N = 229)
Supervivencia general		
Mediana, en meses ^a	13.3	15.5
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	1.15 (0.91, 1.46)	
Valor de p	0.23	

^a Estimaciones de Kaplan-Meier.

El HR para la OS con bevacizumab con cisplatino y paclitaxel, en comparación con cisplatino y paclitaxel solos, fue de 0.72 (IC del 95 %: 0.51, 1.02). El HR para la OS con bevacizumab con topotecán y paclitaxel, en comparación con topotecán y paclitaxel solos, fue de 0.76 (IC del 95 %: 0.55, 1.06).

14.7 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial

Estudio GOG-0218

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de tres grupos (estudio GOG-0218 [NCT00262847]), que evaluó el efecto de la adición de bevacizumab a carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV (N = 1873) tras la resección quirúrgica inicial. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a uno de los siguientes grupos:

- CPP: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante seis ciclos, con placebo simultáneo iniciado en el ciclo 2, seguido de placebo solo cada tres semanas hasta un total de 22 ciclos de terapia (n = 625); o
- CPB15: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante seis ciclos, con bevacizumab simultáneo iniciado en el ciclo 2, seguido de placebo solo cada tres semanas hasta un total de 22 ciclos de terapia (n = 625); o
- CPB15+: carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (175 mg/m²) durante seis ciclos, con bevacizumab simultáneo iniciado en el ciclo 2, seguido de bevacizumab como agente único cada tres semanas hasta un total de 22 ciclos de terapia (n = 623).

El criterio de valoración principal fue la PFS evaluada por el investigador. La OS fue un criterio de valoración secundario.

La mediana de la edad fue de 60 años (rango de 22 a 89 años) y el 28 % de los pacientes tenía >65 años. En general, aproximadamente el 50 % de los pacientes tenían un estado general según el GOG de 0 al inicio y el 43 %, una puntuación de estado general según el GOG de 1. Los pacientes tenían cáncer epitelial de ovario (83 %), cáncer peritoneal primario (15 %) o cáncer de trompas de Falopio (2 %). El adenocarcinoma seroso fue el tipo histológico más frecuente (85 % en los grupos de CPP y CPB15, 86 % en el grupo de CPB15+). En general, aproximadamente el 34 % de los pacientes se habían sometido a una resección en estadio III según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) con enfermedad residual <1 cm, el 40 % se habían sometido a una resección en estadio III con enfermedad residual >1 cm, y el 26 % se habían sometido a una resección en estadio IV.

La mayoría de los pacientes de los tres grupos de tratamiento recibieron tratamiento antineoplásico posterior, el 78.1 % en el grupo de CPP, el 78.6 % en el grupo de CPB15 y el 73.2 % en el grupo de CPB15+. Una mayor proporción de pacientes del grupo de CPP (25.3 %) y del grupo de CPB15 (26.6 %) recibieron al menos un tratamiento antiangiogénico (incluido bevacizumab) después de discontinuar su participación en el estudio, en comparación con el grupo de CPB15+ (15.6 %).

Los resultados del estudio se presentan en la Tabla 13 y la Figura 6.

Tabla 13: Resultados de eficacia en el estudio GOG-0218

Parámetro de eficacia	Bevacizumab con carboplatino y paclitaxel seguido de bevacizumab solo (N = 623)	Bevacizumab con carboplatino y paclitaxel (N = 625)	Carboplatino y paclitaxel (N = 625)
Supervivencia sin progresión según el investigador			
Mediana, en meses	18.2	12.8	12.0
Cociente de riesgo (IC del 95 %)ª	0.62 (0.52, 0.75)	0.83 (0.70, 0.98)	
Valor de p ^b	<0.0001	NS	
Supervivencia general^c			
Mediana, en meses	43.8	38.8	40.6
Cociente de riesgo (IC del	0.89 (0.76, 1.05)	1.06 (0.90, 1.24)	

95 %)ª			
--------	--	--	--

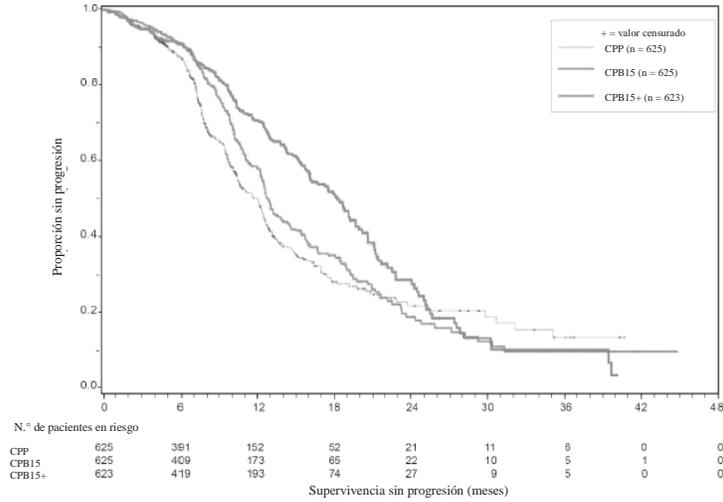
NS = no significativo.

ª En relación con el grupo de control; cociente de riesgo estratificado.

º Valor de p bilateral basado en la prueba de reateorización.

º Análisis final de la supervivencia general.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión evaluada por el investigador en el cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario en estadio III o IV tras la resección quirúrgica inicial en el estudio GOG-0218



14.8 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino

Estudio MO22224

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio multicéntrico abierto y aleatorizado (MO22224 [NCT00976911]), que comparó el bevacizumab con quimioterapia frente a la quimioterapia sola en pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino, que reapareció en un plazo de <6 meses desde la terapia más reciente basada en platino (N = 361). Los pacientes no habían recibido más de 2 regímenes previos de quimioterapia. Los pacientes recibieron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia a criterio del investigador: paclitaxel (80 mg/m² los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas); doxorubicina liposomal pegilada (40 mg/m² el día 1 cada 4 semanas); o topotecán (4 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas o 1.25 mg/m² los días 1 a 5 cada 3 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o su retiro. El 40 % de los pacientes del grupo de quimioterapia sola recibió bevacizumab solo tras la progresión. El criterio de valoración principal fue la PFS evaluada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios fueron la ORR y la OS.

La mediana de la edad fue de 61 años (25 a 84 años); el 37 % de los pacientes tenía ≥65 años. El 79 % tenían una enfermedad medible al inicio, el 87 % tenían niveles iniciales de CA-125 ≥2 veces el límite superior de lo normal (ULN) y el 31 % tenían ascitis al inicio. El 73 % tenían un PFI de 3 meses a 6 meses y el 27 % tenían un PFI de <3 meses. El estado general según el ECOG fue de 0 para el 59 %, 1 para el 34 % y 2 para el 7 % de los pacientes.

La adición de bevacizumab a la quimioterapia demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el investigador, que fue respaldada por un análisis de revisión retrospectivo independiente. Los resultados para la población por intención de tratar (ITT) se presentan en la Tabla 14 y la Figura 7. Los resultados de las cohortes de quimioterapia separadas se presentan en la Tabla 15.

Tabla 14: Resultados de eficacia en el estudio MO22224

Parámetro de eficacia	Bevacizumab con quimioterapia (N = 179)	Quimioterapia (N = 182)
Supervivencia sin progresión según el investigador		
Mediana (IC del 95 %), en meses	6.8 (5.6, 7.8)	3.4 (2.1, 3.8)
Cociente de riesgo (IC del 95 %) ^a	0.38 (0.30, 0.49)	
Valor de p ^b	<0.0001	
Supervivencia general		
Mediana (IC del 95 %), en meses	16.6 (13.7, 19.0)	13.3 (11.9, 16.4)
Cociente de riesgo (IC del 95 %) ^a	0.89 (0.69, 1.14)	
Tasa de respuesta general		
Número de pacientes con enfermedad medible al inicio	142	144
Tasa, % (IC del 95 %)	28 % (21 %, 36 %)	13 % (7 %, 18 %)
Duración de la respuesta		
Mediana, en meses	9.4	5.4

^a Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^b Según la prueba del orden logarítmico estratificada.

Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión evaluada por el investigador en el cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y resistente al platino en el estudio MO22224

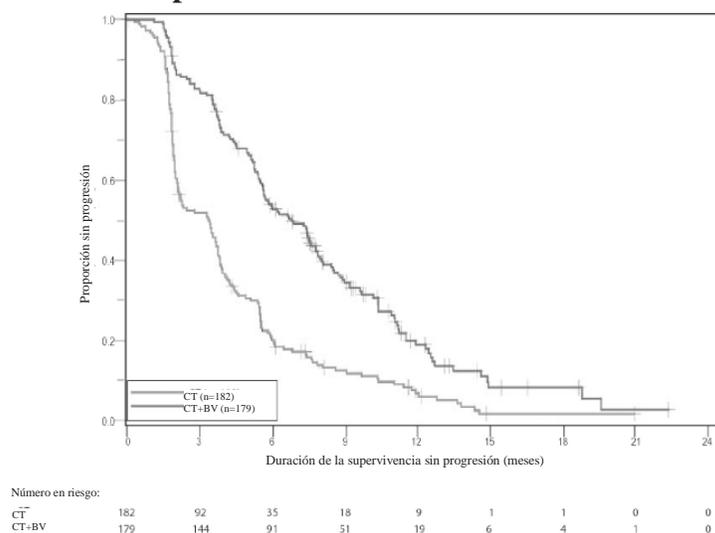


Tabla 15: Resultados de eficacia en el estudio MO22224 por quimioterapia

Parámetro de eficacia	Paclitaxel		Topotecán		Doxorrubicina liposomal pegilada	
	Bevacizumab con quimioterapia (N = 60)	Quimioterapia (N = 55)	Bevacizumab con quimioterapia (N = 57)	Quimioterapia (N = 63)	Bevacizumab con quimioterapia (N = 62)	Quimioterapia (N = 64)
Supervivencia sin progresión según el investigador						
Mediana, en meses (IC del 95 %)	9.6 (7.8, 11.5)	3.9 (3.5, 5.5)	6.2 (5.3, 7.6)	2.1 (1.9, 2.3)	5.1 (3.9, 6.3)	3.5 (1.9, 3.9)

Cociente de riesgo ^a (IC del 95 %)	0.47 (0.31, 0.72)		0.24 (0.15, 0.38)		0.47 (0.32, 0.71)	
Supervivencia general						
Mediana, en meses (IC del 95 %)	22.4 (16.7, 26.7)	13.2 (8.2, 19.7)	13.8 (11.0, 18.3)	13.3 (10.4, 18.3)	13.7 (11.0, 18.3)	14.1 (9.9, 17.8)
Cociente de riesgo ^a (IC del 95 %)	0.64 (0.41, 1.01)		1.12 (0.73, 1.73)		0.94 (0.63, 1.42)	
Tasa de respuesta general						
Número de pacientes con enfermedad medible al inicio	45	43	46	50	51	51
Tasa, % (IC del 95 %)	53 (39, 68)	30 (17, 44)	17 (6, 28)	2 (0, 6)	16 (6, 26)	8 (0, 15)
Duración de la respuesta						
Mediana, en meses	11.6	6.8	5.2	NE	8.0	4.6

NE = No estimable.

^a Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

14.9 Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino

Estudio AVF4095g

La seguridad y la eficacia del bevacizumab se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AVF4095g [NCT00434642]) que evaluó el bevacizumab con quimioterapia frente a la quimioterapia sola en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino, que no habían recibido quimioterapia previa en el contexto de recurrencia o tratamiento previo con bevacizumab (N = 484). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir bevacizumab (15 mg/kg el día 1) o placebo cada 3 semanas con carboplatino (AUC 4, día 1) y gemcitabina (1000 mg/m² los días 1 y 8) durante 6 a 10 ciclos, seguido de bevacizumab o placebo solo hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la PFS evaluada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios fueron la ORR y la OS.

La mediana de la edad fue de 61 años (28 a 87 años) y el 37 % de los pacientes tenía ≥65 años. Todos los pacientes tenían una enfermedad medible al inicio, el 74 % tenían niveles iniciales de CA-125 >ULN (35 U/ml). El PFI fue de 6 meses a 12 meses en el 42 % de los pacientes y de >12 meses en el 58 % de los pacientes. El estado general según el ECOG fue de 0 o 1 para el 99.8 % de los pacientes.

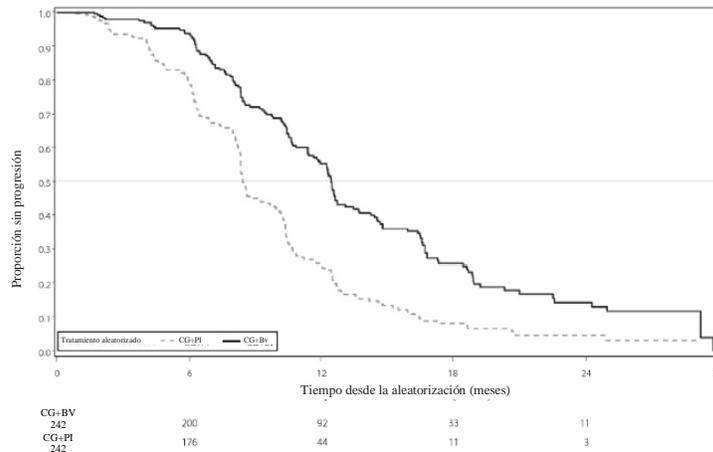
Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la PFS entre los pacientes que recibieron bevacizumab con quimioterapia, en comparación con los que recibieron placebo con quimioterapia (Tabla 16 y Figura 8). La revisión radiológica independiente de la PFS concordó con la evaluación del investigador (HR: 0.45 [IC del 95 %: 0.35, 0.58]). La OS no mejoró significativamente con la adición de bevacizumab a la quimioterapia (HR: 0.95 [IC del 95 %: 0.77, 1.17]).

Tabla 16: Resultados de eficacia en el estudio AVF4095g

Parámetro de eficacia	Bevacizumab con gemcitabina y carboplatino (N = 242)	Placebo con gemcitabina y carboplatino (N = 242)
Supervivencia sin progresión		

Mediana, en meses	12.4	8.4
Cociente de riesgo (IC del 95 %)	0.46 (0.37, 0.58)	
Valor de p	<0.0001	
Tasa de respuesta general		
% de pacientes con respuesta general	78 %	57 %
Valor de p	<0.0001	

Figura 8: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en el cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino en el estudio AVF4095g



Estudio GOG-0213

La seguridad y la eficacia de bevacizumab se evaluaron en un estudio abierto, controlado y aleatorizado (estudio GOG-0213 [NCT00565851]) del bevacizumab con quimioterapia frente a la quimioterapia sola en el tratamiento de pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino, que no habían recibido más de un régimen previo de quimioterapia (N = 673). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175 mg/m², por vía i.v., durante 3 horas) cada 3 semanas durante 6 a 8 ciclos (N = 336) o bevacizumab (15 mg/kg) cada 3 semanas con carboplatino (AUC 5) y paclitaxel (175 mg/m², por vía i.v., durante 3 horas) durante 6 a 8 ciclos, seguido de bevacizumab (15 mg/kg cada 3 semanas) como agente único hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. El criterio de valoración principal fue la OS. Otros criterios de valoración fueron la PFS evaluada por el investigador y la ORR.

La mediana de la edad fue de 60 años (23 a 85 años) y el 33 % de los pacientes tenía ≥ 65 años. El 83 % tenían una enfermedad medible al inicio y el 74 % tenían niveles anormales de CA-125 al inicio. El 10 % de los pacientes habían recibido bevacizumab previo. El 26 % tenían un PFI de 6 meses a 12 meses y el 74 % tenían un PFI de >12 meses. El estado general según el GOG fue de 0 o 1 para el 99 % de los pacientes.

Los resultados se presentan en la Tabla 17 y la Figura 9.

Tabla 17: Resultados de eficacia en el estudio GOG-0213

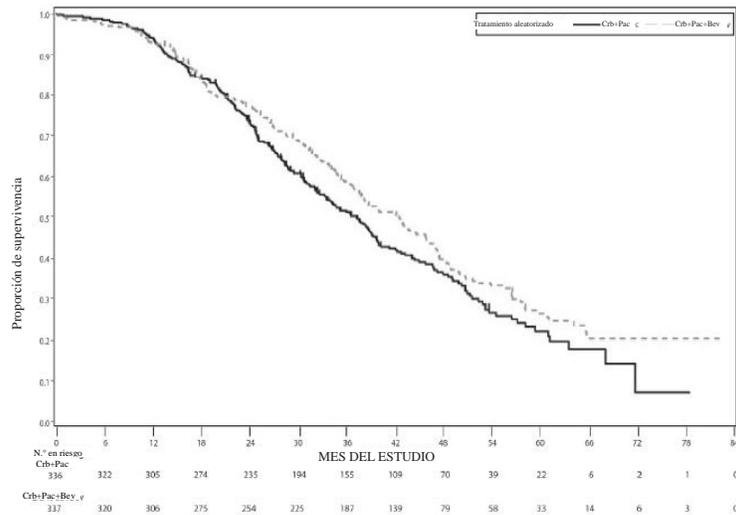
Parámetro de eficacia	Bevacizumab con carboplatino y paclitaxel (N = 337)	Carboplatino y paclitaxel (N = 336)
Supervivencia general		
Mediana, en meses	42.6	37.3
Cociente de riesgo (IC del 95 %) (IVRS) ^a	0.84 (0.69, 1.01)	
Cociente de riesgo (IC del 95 %) (eCRF) ^b	0.82 (0.68, 0.996)	

Supervivencia sin progresión		
Mediana, en meses	13.8	10.4
Cociente de riesgo (IC del 95 %) (IVRS) ^a	0.61 (0.51, 0.72)	
Tasa de respuesta general		
Número de pacientes con enfermedad medible al inicio	274	286
Tasa, %	213 (78 %)	159 (56 %)

^a El HR se estimó a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por la duración del intervalo sin tratamiento antes de inscribirse en este estudio según el sistema interactivo de respuesta de voz (IVRS) y el estado de citorreducción quirúrgica secundaria.

^b El HR se estimó a partir de modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados por la duración del PFI antes de inscribirse en este estudio según el formulario electrónico de informe de caso (eCRF) y el estado de citorreducción quirúrgica secundaria.

Figura 9: Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en el cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario recurrente y sensible al platino en el estudio GOG-0213



16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de ZIRABEV (bevacizumab-bvzr) es una solución estéril de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro, para infusión intravenosa, que se suministra en una caja con un vial de dosis única en las siguientes concentraciones:

- 100 mg/4 ml (25 mg/ml) (NDC 0069-0315-01)
- 400 mg/16 ml (25 mg/ml) (NDC 0069-0342-01)

Almacenar los viales refrigerados a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original hasta el momento de su uso para protegerlos de la luz. No congelar ni agitar el vial ni la caja.

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Perforaciones gastrointestinales y fístulas

Los fármacos de bevacizumab pueden aumentar el riesgo de presentar perforaciones gastrointestinales y fístulas. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de fiebre alta, escalofríos intensos, dolor abdominal persistente o intenso, estreñimiento grave o vómitos [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Complicaciones quirúrgicas y en la cicatrización de heridas

Los fármacos de bevacizumab pueden aumentar el riesgo de complicaciones en la cicatrización de heridas. Indicar a los pacientes que no se sometan a cirugía sin hablar primero sobre este posible riesgo con su proveedor de atención médica [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Hemorragia

Los fármacos de bevacizumab pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de signos y síntomas de sangrado grave o inusual, incluida tos o expectoración de sangre [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Eventos tromboembólicos arteriales y venosos

Los fármacos de bevacizumab aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales y venosos. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de signos y síntomas de tromboembolia arterial o venosa [ver *Advertencias y precauciones (5.4, 5.5)*].

Hipertensión

Los fármacos de bevacizumab pueden aumentar la presión arterial. Informar a los pacientes que se someterán a un monitoreo de rutina de la presión arterial y que deben comunicarse con su proveedor de atención médica si experimentan cambios en la presión arterial [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se ha asociado síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) al tratamiento con fármacos de bevacizumab. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de nueva aparición o empeoramiento de la función neurológica [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Lesión renal y proteinuria

Los fármacos de bevacizumab aumentan el riesgo de proteinuria y lesión renal, incluido síndrome nefrótico. Informar a los pacientes que el tratamiento con ZIRABEV requiere un monitoreo regular de la función renal y que se deben comunicar con su proveedor de atención médica en caso de proteinuria o de signos y síntomas de síndrome nefrótico [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Reacciones relacionadas con la infusión

Los fármacos de bevacizumab pueden causar reacciones relacionadas con la infusión. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de signos o síntomas de reacciones relacionadas con la infusión [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*].

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los fármacos de bevacizumab pueden aumentar el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca congestiva. Aconsejar a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de signos y síntomas de ICC [ver *Advertencias y precauciones (5.12)*].

Toxicidad embriofetal

Informar a las pacientes que los fármacos de bevacizumab pueden causar daño fetal y que deben comunicar a su proveedor de atención médica en caso de un embarazo conocido o presunto [ver *Advertencias y precauciones (5.10)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ZIRABEV y durante 6 meses después de la última dosis de ZIRABEV [ver *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Insuficiencia ovárica

Los fármacos de bevacizumab pueden provocar insuficiencia ovárica. Informar a las pacientes sobre las posibles opciones de conservación de óvulos antes de iniciar el tratamiento [ver *Advertencias y precauciones (5.11)*].

Lactancia

Aconsejar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ZIRABEV y durante 6 meses después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Es posible que el etiquetado de este fármaco se haya actualizado. Para ver la información de prescripción más reciente, visite www.ZIRABEV.com.

Fabricado por

| Pfizer, Inc.

NY, NY 10017

Licencia de EE. UU. n.º 2001



Distribuido por

Pfizer Labs

División de Pfizer Inc.

NY, NY 10017

| LAB-1185-4.0