

Avastin[®]

(bevacizumabe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Solução injetável 25 mg/mL
4 mL e 16 mL

Antineoplásico

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão.

Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Avastin® injetável 100 mg

Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado)..... 100 mg (25 mg/mL).

Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

Avastin® injetável 400 mg

Princípio ativo: bevacizumabe (anticorpo monoclonal anti-VEGF humanizado)..... 400 mg (25 mg/mL).

Excipientes: trealose di-hidratada, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, polissorbato 20 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Câncer colorretal metastático (CCRm)

Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.

Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)

Avastin®, em combinação com alfa-interferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e / ou metastático.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO – III B, III C e IV).

Avastin®, em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer colorretal metastático (CCRm)

A segurança e a eficácia da dose recomendada de **Avastin**[®] (5 mg/kg de peso a cada duas semanas), em carcinoma metastático do cólon ou reto, foram observadas em três estudos clínicos randomizados, com controle ativo, avaliando a combinação de **Avastin**[®] com quimioterapia à base de fluoropirimidina em primeira linha de câncer colorretal metastático.^{1, 2, 3, 4, 5} **Avastin**[®] foi combinado com dois esquemas quimioterápicos:

- **Estudo AVF2107g:** um esquema semanal de irinotecano / 5-fluorouracil e leucovorin em bolus (esquema IFL), durante o total de quatro semanas, dentro de cada ciclo de seis semanas.¹
- **Estudo AVF0780g:** em combinação com 5-fluorouracil / leucovorin (5-FU / LV) em bolus, durante o total de seis semanas, dentro de cada ciclo de oito semanas (esquema Roswell Park).²
- **Estudo AVF2192g:** em combinação com 5-fluorouracil / leucovorin (5-FU / LV) em bolus, durante o total de seis semanas, dentro de cada ciclo de oito semanas (esquema Roswell Park), em pacientes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano.³

Dois estudos clínicos adicionais foram conduzidos em terapia de primeira linha (NO16966) e segunda linha (E3200) para tratamento de câncer colorretal metastático com **Avastin**[®], administrado nos regimes a seguir descritos, em combinação com FOLFOX-4 (5-FU / LV / oxaliplatina) e XELOX (capecitabina / oxaliplatina):

- **NO16966:** **Avastin**[®] 7,5 mg/kg de peso, a cada três semanas, em combinação com capecitabina oral e oxaliplatina intravenosa (XELOX) ou **Avastin**[®] 5 mg/kg, a cada duas semanas, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina intravenosa (FOLFOX-4).⁴
- **E3200:** **Avastin**[®] 10 mg/kg de peso, a cada duas semanas, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina intravenosa (FOLFOX-4).⁵

AVF2107g: estudo fase III, randomizado, duplo-cego, com controle ativo, que avaliou **Avastin**[®] em combinação com IFL como tratamento de primeira linha para carcinoma colorretal metastático.¹ Oitocentos e treze (813) pacientes foram randomizados para receber IFL + placebo (Braço 1) ou IFL + **Avastin**[®] (5 mg/kg a cada duas semanas, Braço 2). Um terceiro grupo de 110 pacientes recebeu 5-FU em bolus / LV + **Avastin**[®] (Braço 3). A inclusão no Braço 3 foi interrompida, conforme predeterminado, depois de estabelecida e considerada aceitável a segurança de **Avastin**[®] combinado ao esquema IFL.

O desfecho primário de eficácia do estudo foi a sobrevida global. A adição de **Avastin**[®] ao IFL resultou em aumento estatisticamente significativo da sobrevida global, sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta global (Tabela 1). O benefício clínico de **Avastin**[®], medido pela sobrevida, foi observado em todos os subgrupos predeterminados de pacientes, incluindo os definidos por idade, sexo, estado de desempenho (*performance status*), localização do tumor primário, número de órgãos envolvidos e duração da doença metastática.

Os resultados de eficácia de **Avastin**[®] em combinação com quimioterapia IFL estão mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados de eficácia: estudo AVF2107g

	AVF2107g	
	Braço 1 IFL + placebo	Braço 2 IFL + Avastin ^{®a}
Número de pacientes	411	402
Sobrevida global		
Mediana (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confiança 95%	14,29 a 16,99	18,46 a 24,18
Razão de risco ^b	0,660	
	(p = 0,00004)	
Desfecho secundário: sobrevida livre de progressão (SLP)		
Mediana (meses)	6,2	10,6
Razão de risco	0,54	
	(p < 0,00001)	
Resposta global		
Taxa	34,8%	44,8%
	(p = 0,0036)	

^a 5 mg/kg a cada duas semanas.

^b Em relação ao grupo de controle.

Antes da descontinuação do Braço 3 (5-FU / LV + **Avastin**[®]), entre os 110 pacientes randomizados, a mediana de sobrevida global foi de 18,3 meses, e a de sobrevida livre de progressão foi de 8,8 meses.

AVF2192g: estudo clínico fase II, randomizado, duplo-cego, com controle ativo, que avaliou os efeitos de **Avastin**[®] em combinação com 5-FU / leucovorin como tratamento de primeira linha para câncer colorretal metastático em pacientes que não eram candidatos ideais para o tratamento de primeira linha com irinotecano. Cento e cinco (105) pacientes foram randomizados para 5-FU / LV + placebo, e 104 foram randomizados para 5-FU / LV + **Avastin**[®] (5 mg/kg a cada duas semanas). Todos os tratamentos foram mantidos até a progressão da doença.

A adição de **Avastin**[®], 5 mg/kg a cada duas semanas, ao 5-FU / LV resultou em maiores taxas de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão significativamente mais prolongada e tendência a sobrevida mais prolongada, em comparação à quimioterapia 5-FU / LV apenas.

NO16966: estudo clínico fase III, randomizado, duplo-cego (para bevacizumabe), que investigou **Avastin**[®], 7,5 mg/kg, em combinação com capecitabina oral e oxaliplatina IV (XELOX), administrado em um esquema de três semanas; ou **Avastin**[®], 5 mg/kg, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina IV (FOLFOX-4), administrado em esquema de duas semanas. Esse estudo continha duas partes: uma inicial, de dois braços (parte I), na qual os pacientes foram divididos em dois braços de tratamento diferentes (XELOX e FOLFOX-4); e outra, subsequente 2x2 fatorial (parte II), na qual os pacientes foram divididos em quatro braços de tratamento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + **Avastin**[®], FOLFOX-4 + **Avastin**[®]). Na parte II, a inclusão ao tratamento foi duplo-cego em relação a **Avastin**[®].

Aproximadamente 350 pacientes foram randomizados para cada um dos quatro braços, na parte II, desse estudo.

Tabela 2. Regimes de tratamento: estudo NO16966 (CCRM)

	Regime	Dose inicial	Esquema de tratamento
FOLFOX-4 ou FOLFOX-4 + Avastin [®]	Oxaliplatina	85 mg/m ² , IV, 2 horas	Oxaliplatina, no dia 1 Leucovorin, nos dias 1 e 2 5-FU, IV bolus / infusional, cada, nos dias 1 e 2
	Leucovorin	200 mg/m ² , IV, 2 horas	
	5-FU	400 mg/m ² , IV bolus, 600 mg/m ² , IV, 22 horas	
	Placebo ou Avastin [®]	5 mg/kg, IV, 30 – 90 min	Dia 1, antes de FOLFOX-4, a cada duas semanas
XELOX ou XELOX + Avastin [®]	Oxaliplatina	130 mg/m ² , IV, 2 horas	Oxaliplatina, no dia 1 Capecitabina oral, 2x / dia, por duas semanas (seguido de uma semana livre de tratamento)
	Capecitabina	1.000 mg/m ² , oral, 2x / dia	
	Placebo ou Avastin [®]	7,5 mg/kg, IV, 30 – 90 min	Dia 1, antes de XELOX, a cada três semanas
5-FU: injeção em bolus IV imediatamente após leucovorin.			

O desfecho primário de eficácia desse estudo foi a duração da sobrevida livre de progressão. Existiam dois desfechos primários: demonstrar que XELOX não era inferior a FOLFOX-4 e que **Avastin**[®] em combinação com FOLFOX-4 ou XELOX era superior à quimioterapia somente. Os dois objetivos coprimários foram alcançados:

- a) a não inferioridade dos braços que continham XELOX em relação aos braços que continham FOLFOX-4, em comparação global, foi demonstrada em termos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global na população elegível por protocolo;
- b) a superioridade dos braços que continham **Avastin**[®] versus quimioterapia sem adição de **Avastin**[®] foi demonstrada em comparação global, em termos de sobrevida livre de progressão, na população com intenção de tratamento (vide Tabela 3).

A análise secundária de SLP, baseada no Comitê de Revisão Independente (CRI) e nas respostas baseadas no subgrupo em tratamento, confirmou, de maneira significativa, o benefício clínico superior para os pacientes tratados com **Avastin**[®] (análise de subgrupo na Tabela 3), compatível com o benefício estatisticamente significativo observado na análise combinada.

Tabela 3. Resultados-chave de eficácia para a análise de superioridade (população intenção de tratamento, estudo NO16966)

Desfecho (meses)	FOLFOX-4 ou XELOX + Placebo (n = 701)	FOLFOX-4 ou XELOX + bevacizumabe (n = 699)	p
Desfecho primário			
Mediana da sobrevida livre de progressão*	8,0	9,4	0,0023
Razão de risco (IC 97,5%) ^a	0,83 (0,72 – 0,95)		
Desfechos secundários			
Mediana da sobrevida livre de progressão (em tratamento)*	7,9	10,4	< 0,0001
Razão de risco (IC 97,5%)	0,63 (0,52 – 0,75)		
Mediana da sobrevida livre de progressão (Revisão independente)*	8,5	11,0	< 0,0001
Razão de risco (IC 97,5%)	0,70 (0,58 – 0,83)		
Taxa de resposta global (Avaliação investigacional)*	49,2%	46,5%	
Taxa de resposta global (Revisão independente)*	37,5%	37,5%	
Mediana da sobrevida global**	19,9	21,2	0,0769
Razão de risco (IC 97,5%)	0,89 (0,76 – 1,03)		

* Análise primária no corte clínico em 31 de janeiro de 2006.

** Análise da sobrevida global no corte clínico em 31 de janeiro de 2007.

^a Em relação ao grupo de controle.

ECOG E3200: estudo clínico fase III, aberto, randomizado, com controle-ativo, que investigou **Avastin**[®], 10 mg/kg, em combinação com leucovorin e 5-FU em bolus, seguido de 5-FU infusional com oxaliplatina intravenosa (FOLFOX-4), administrado em um esquema de duas semanas em pacientes previamente tratados (segunda linha) com câncer colorretal avançado. Nos braços de quimioterapia, o regime FOLFOX-4 utilizou as mesmas doses e o mesmo modo de administração do esquema adotado no estudo NO16966, como mostra a Tabela 2.

O desfecho primário de eficácia desse estudo foi a sobrevida global, definida como o tempo entre randomização e óbito por qualquer causa. Oitocentos e vinte e nove (829) pacientes foram selecionados aleatoriamente (292 FOLFOX-4, 293 **Avastin**[®] + FOLFOX-4 e 244 monoterapia com **Avastin**[®]). A adição de **Avastin**[®] a FOLFOX-4 resultou no prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida global. Melhoras estatisticamente significativas em sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva também foram observadas (vide Tabela 4).

Tabela 4. Resultado de eficácia: estudo E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin^{®a}
Número de pacientes	292	293
Sobrevida global		
Mediana (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confiança 95%	10,2 – 11,86	12,09 – 14,03
Razão de risco ^b	0,751 (p = 0,0012)	
Sobrevida livre de progressão		
Mediana (meses)	4,5	7,5
Razão de risco	0,518 (p < 0,0001)	
Resposta objetiva		
Taxa	8,6%	22,2%
	(p < 0,0001)	

^a 10 mg/kg a cada duas semanas.

^b Em relação ao grupo de controle.

Não foi observada diferença significativa na duração de sobrevida global entre pacientes que receberam **Avastin[®]** em monoterapia comparados aos pacientes tratados com FOLFOX-4.

Sobrevida livre de progressão e taxa de resposta objetiva foram inferiores no braço de **Avastin[®]** em monoterapia, em comparação ao braço com FOLFOX-4.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

A segurança e a eficácia de **Avastin[®]** no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, excluindo histologia predominantemente escamosa, foram estudadas em associação com quimioterapia à base de platina nos estudos E4599 e BO17704.

E4599⁶: estudo multicêntrico, aberto, randomizado, controlado para avaliação de **Avastin[®]** no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, excluindo histologia predominantemente escamosa.

Os pacientes foram randomizados para receber quimioterapia à base de platina (paclitaxel 200 mg/m² e carboplatina AUC = 6,0), ambos administrados por infusão IV no dia 1 de cada ciclo de três semanas, até o total de seis ciclos; ou para o braço com carboplatina e paclitaxel em associação com **Avastin[®]**, na dose de 15 mg/kg, administrado por infusão IV no dia 1 de cada ciclo de três semanas. Após a conclusão dos seis ciclos de quimioterapia com carboplatina-paclitaxel ou após descontinuação prematura da quimioterapia, os pacientes no braço de **Avastin[®]** + carboplatina-paclitaxel continuaram a receber **Avastin[®]** em monoterapia a cada três semanas até progressão da doença. Foram randomizados para os dois braços de tratamento 878 pacientes.

Durante o estudo, dos pacientes que receberam medicação de ensaio, 32,2% (136 / 422) receberam 7 – 12 administrações de **Avastin[®]** e 21,1% (89/ 422) receberam 13 ou mais administrações de **Avastin[®]**.

O desfecho primário foi sobrevida global. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados de eficácia: estudo E4599

	Braço 1	Braço 2
	Carboplatina / paclitaxel	Carboplatina / paclitaxel + Avastin[®] 15- mg/kg, a cada três semanas
Número de pacientes	444	434
Sobrevida global		
Mediana (meses)	10,3	12,3

Razão de risco		0,80 (p = 0,003) IC 95% (0,69; 0,93)
Sobrevida livre de progressão		
Mediana (meses)	4,8	6,4
Razão de risco		0,65 (p < 0,0001) IC 95% (0,56; 0,76)
Resposta global		
Taxa	12,9%	29,0% (p < 0,0001)

BO17704^{7,8}: estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, com **Avastin[®]** em associação à cisplatina e gencitabina *versus* placebo, cisplatina e gencitabina, em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, localmente avançado, metastático ou recorrente e não previamente tratados com quimioterapia. O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), e os desfechos secundários incluíram a duração da resposta, sobrevida global e segurança.

Os pacientes foram randomizados para o braço de quimioterapia à base de platina, cisplatina 80 mg/m², administrada por infusão IV no dia 1, e 1.250 mg/m² de gencitabina, administrada por infusão IV, nos dias 1 e 8 de cada ciclo, a cada três semanas, até o total de seis ciclos, (CG) com placebo ou para o braço de CG com **Avastin[®]**, na dose de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg, administrada por infusão IV, no dia 1 de cada ciclo, a cada três semanas. Nos braços que continham **Avastin[®]**, os pacientes receberam **Avastin[®]** em monoterapia a cada três semanas até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os resultados do estudo mostraram que 94% (277 / 296) dos doentes elegíveis continuaram a receber bevacizumabe em monoterapia no ciclo 7. Uma elevada proporção de pacientes (aproximadamente 62%) continuou a receber uma variedade de terapias antineoplásicas não especificadas no protocolo, e isso pode ter impactado a análise da sobrevida global.

Os resultados de eficácia estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados de eficácia: estudo BO17704

	Cisplatina / gencitabina + placebo	Cisplatina / gencitabina + Avastin [®] 7,5 mg/kg, a cada três semanas	Cisplatina / gencitabina + Avastin [®] 15 mg/kg, a cada três semanas
Número de pacientes	347	345	351
Sobrevida livre de progressão			
Mediana (meses)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Razão de risco		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Melhor taxa de resposta global ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)
^a Pacientes com doença mensurável na avaliação basal.			
Sobrevida global			
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Razão de risco		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86; 1,23]

Câncer de mama metastático (CMM)^{9,10}

ECOG E2100: estudo clínico multicêntrico, aberto, randomizado, com controle-ativo, para avaliação de **Avastin**[®] em combinação com paclitaxel para câncer de mama metastático ou localmente recorrente em pacientes que não haviam recebido quimioterapia prévia para doença metastática ou localmente recorrente.

Terapia hormonal prévia para o tratamento de doença metastática foi permitida. Terapia adjuvante prévia com taxano foi permitida apenas se completada, pelo menos, 12 meses antes da inclusão no estudo.

Pacientes foram randomizadas para receber paclitaxel em monoterapia (90 mg/m², IV, em uma hora, uma vez por semana, por três a cada quatro semanas) ou em combinação com **Avastin**[®] (10 mg/kg, infusão IV, a cada duas semanas). As pacientes deveriam permanecer no estudo até a progressão da doença. Nos casos em que a quimioterapia foi descontinuada prematuramente, o tratamento com **Avastin**[®] em monoterapia foi mantido até a progressão da doença. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada pelos investigadores. Adicionalmente, uma revisão, independentemente do desfecho primário, foi realizada. Das 722 pacientes do estudo, a maioria tinha doença HER2 negativa (90%). Um pequeno número de pacientes tinha *status* HER2 desconhecido (8%) ou positivo (2%). Pacientes *status* positivo para HER2 haviam sido previamente tratadas com trastuzumabe ou foram consideradas inadequadas para trastuzumabe. A maioria, 65%, tinha recebido quimioterapia adjuvante, incluindo 19% que receberam terapia prévia com taxanos e 49% que receberam terapia prévia com antraciclina. As características das pacientes eram similares entre os braços de estudo.

Os resultados desse estudo estão apresentados na tabela 7.

Tabela 7. Resultados de eficácia do estudo E2100: pacientes elegíveis

Sobrevida livre de progressão (SLP)				
	Avaliação do investigador*		Avaliação do IRF	
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel / Avastin® (n = 368)	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel / Avastin® (n = 368)
SLP mediana (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razão de risco (IC 95%)	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de resposta (para pacientes com doença mensurável)				
	Avaliação do investigador		Avaliação do IRF	
	Paclitaxel (n = 273)	Paclitaxel / Avastin® (n = 252)	Paclitaxel (n = 243)	Paclitaxel /Avastin® (n = 229)
% de pacientes com resposta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,8
p	< 0,0001		< 0,0001	

* Análise primária.

Sobrevida global		
	Paclitaxel (n = 354)	Paclitaxel /Avastin[®] (n = 368)
SG mediana (meses)	24,8	26,5
Razão de risco (IC 95%)	0,869 (0,722; 1,046)	
P	0,1374	

Avastin[®] é indicado exclusivamente em combinação com paclitaxel para o tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático. No contexto dessa indicação, a combinação de **Avastin**[®] com docetaxel ou capecitabina não demonstrou a mesma magnitude de efeito, não sendo aprovada para uso.

Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)^{11,12}

BO17705 foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de **Avastin**[®] em combinação com alfa interferona 2a (Roferon[®]) *versus* alfa interferona 2a em monoterapia como tratamento de primeira linha em mRCC. Os 649 pacientes randomizados (641 tratados) tinham RCC de células claras metastático, desempenho *Karnofsky* $\geq 70\%$, ausência de metástases no sistema nervoso central e função orgânica adequada. O tratamento fornecido incluiu alfa interferona 2a (9 MUI, três vezes por semana) mais **Avastin**[®] (10 mg/kg a cada duas semanas) ou placebo, administrados até a progressão da doença. Os pacientes foram estratificados de acordo com o país e escore de Motzer, e os braços de tratamento mostraram ser equilibrados para os fatores de prognóstico.

O desfecho primário foi a sobrevida global, com desfechos secundários para o estudo, que incluíam sobrevida livre de progressão (SLP). A adição de **Avastin**[®] à alfa interferona 2a aumentou significativamente a SLP e a taxa de resposta objetiva do tumor. Esses resultados foram confirmados por meio de revisão radiológica independente. No entanto, o aumento no desfecho primário de sobrevida global em dois meses não foi significativo (HR = 0,91). Uma alta proporção de pacientes (aproximadamente 63% IFN / placebo, 55% **Avastin**[®] / IFN) recebeu uma série de terapias anticâncer pós-protocolo não especificadas, incluindo agentes antineoplásicos, que pode ter impactado na análise da sobrevida global.

Tabela 8. Resultados de eficácia: estudo BO17705

	BO17705	
	IFN + placebo	IFN + Avastin [®]
Número de pacientes	322	327
Sobrevida livre de progressão		
Mediana (meses)	5,4	10,2
Razão de risco [IC 95%]	0,63 [0,52; 075] (p < 0,0001)	
Taxa de resposta objetiva (%) em pacientes com doença mensurável		
N	289	306
Taxa de resposta	12,8%	31,4%
	(p < 0,0001)	
Sobrevida global		
Mediana (meses)	21,3	23,3
Razão de risco [IC 95%]	0,91 [0,76; 1,10] (p = 0,3360)	

Um modelo de regressão de Cox multivariada exploratória utilizando seleção retrógrada indicou que os seguintes fatores prognósticos basais estavam fortemente associados à sobrevida, independentemente do tratamento: sexo, contagem de glóbulos brancos, plaquetas, perda de peso nos seis meses antecedentes à entrada no estudo, número de sítios metastáticos, soma do maior diâmetro das lesões-alvo e escore de Motzer. O ajuste para esses fatores basais resultou em razão de risco de tratamento de 0,78 (95% IC [0,63; 0,96], p = 0,0219), indicando redução de 22% no risco de morte para os pacientes do braço de **Avastin**[®] + alfa interferona 2a, em comparação com o braço de alfa interferona 2a.

Noventa e sete (97) pacientes do braço de alfa interferona 2a e 131 pacientes do braço de **Avastin**[®] reduziram a dose de alfa interferona 2a de 9 MUI para 6 ou 3 MUI, três vezes por semana, como pré-especificado no protocolo. A redução da dose de alfa interferona 2a pareceu não afetar a eficácia do uso combinado de **Avastin**[®] e alfa interferona 2a, com base nas taxas de SLP livres de eventos ao longo do tempo, como mostrado por uma análise de subgrupo. Os 131 pacientes do braço de **Avastin**[®] + alfa interferona 2a que reduziram e mantiveram a dose de alfa interferona 2a em 6 ou 3 MUI durante o estudo exibiram, em 6, 12 e 18 meses, taxas de SLP livres de eventos de 73%, 52% e 21%, respectivamente, em comparação a 61%, 43% e 17% na população total dos pacientes tratados com **Avastin**[®] + alfa interferona 2a.

AVF2938: estudo clínico de fase II, randomizado, duplo-cego, para avaliar **Avastin**[®], 10 mg/kg, em um esquema a cada duas semanas, com a mesma dose de **Avastin**[®] em combinação com 150 mg/dia de erlotinibe,

em pacientes com RCC de células claras metastático. Foram randomizados 104 pacientes para o tratamento nesse estudo, 53 para 10 mg/kg de **Avastin**[®] a cada duas semanas, mais placebo e 51 para 10 mg/kg de **Avastin**[®] a cada duas semanas, mais erlotinibe 150 mg/dia. A análise do desfecho primário não mostrou diferença entre o braço de **Avastin**[®] + placebo e o de **Avastin**[®] + erlotinibe (mediana de SLP de 8,5 *versus* 9,9 meses). Sete pacientes em cada braço apresentaram uma resposta objetiva.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário^{13, 14, 15, 16, 17} **Tratamento de primeira linha de câncer de ovário**^{13, 14, 15}

A segurança e a eficácia de **Avastin**[®] no tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário foram avaliadas em dois estudos clínicos fase III (GOG-0218 e BO17707) que compararam o efeito de **Avastin**[®] associado à carboplatina e paclitaxel em relação ao regime quimioterápico isolado.

GOG-0218¹³: foi um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de três braços, para avaliar o efeito da adição de **Avastin**[®] a um regime quimioterápico padrão (carboplatina e paclitaxel) em pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário estágio III ou IV com citorredução ótima ou subótima.

Um total de 1.873 pacientes foram randomizadas em proporções iguais para os três braços descritos a seguir:

- Braço CPP: placebo em combinação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante seis ciclos, seguido de placebo isolado, num total de até 15 meses de terapia;
- Braço CPB15: cinco ciclos de **Avastin**[®] (15 mg/kg, a cada três semanas) em combinação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos (**Avastin**[®] iniciado no ciclo dois da quimioterapia), seguido de placebo isolado, num total de até 15 meses de terapia;
- Braço CPB15 +: cinco ciclos de **Avastin**[®] (15 mg/kg, a cada três semanas) em combinação com carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos (**Avastin**[®] iniciado no ciclo dois da quimioterapia), seguido pelo uso continuado de **Avastin**[®] (15 mg/kg, a cada três semanas) em monoterapia, num total de até 15 meses de terapia.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) baseada na avaliação radiológica pelo investigador. Adicionalmente, uma revisão independente do desfecho primário foi realizada.

Os resultados desse estudo são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados de eficácia: estudo GOG-0218

Sobrevida livre de progressão						
	Avaliação do investigador ¹			Avaliação do comitê de revisão independente		
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 1.248) ²	CPB15+ (n = 1.248) ²	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 1.248) ²	CPB15+ (n = 1.248) ²
SLP mediana (meses)	12,0	12,7	18,2	13,1	13,2	19,1
Razão de risco (IC 95%) ³		0,842 [0,714; 0,993]	0,644 [0,541; 0,766]		0,941 [0,779; 1,138]	0,630 [0,513; 0,773]
Valor p ⁴		0,0204 ⁵	< 0,0001 ⁵		0,2663	< 0,0001
Taxa de resposta objetiva ⁶						
	Avaliação do investigador			Avaliação do comitê de revisão independente		
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)	CPP (n = 474)	CPB15 (n = 460)	CPB15+ (n = 499)
% de pacientes com resposta objetiva	63,4	66,2	66,0	68,8	75,4	77,4
Valor p ⁴		0,2341	0,2041		0,0106	0,0012

Sobrevida global⁷			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625) ²	CPB15+ (n = 623) ²
SG mediana (meses)	40,6	38,8	43,8
Razão de risco (IC 95%) ³		1,065 (0,908; 1,249)	0,879 (0,745; 1,038)
Valor p ⁴		0,2197	0,0641

¹ Análise primária de SLP.

² Eventos anteriores ao ciclo 7 dos braços CPB15 e CPB15+ foram agrupados para as análises.

³ Relativo ao braço controle: razão de risco estratificada.

⁴ -Valor p *log-rank* unicaudal.

⁵ Sujeito a um limite de p de 0,0116.

⁶ Pacientes com doença mensurável na avaliação basal.

⁷ Análise final de sobrevida global.

O estudo atingiu o seu desfecho primário de melhora na SLP. Comparado aos pacientes tratados com quimioterapia isolada (carboplatina e paclitaxel), os pacientes que receberam bevacizumabe na primeira linha na dose de 15 mg/kg, a cada três semanas, em combinação com quimioterapia, seguido pelo uso continuado de bevacizumabe em monoterapia, apresentaram um aumento clinicamente relevante e estatisticamente significativo da SLP. Embora os pacientes que receberam bevacizumabe na primeira linha em combinação com quimioterapia isolada, mas que não mantiveram o seu uso continuado tenham apresentado um aumento na SLP, este não foi clinicamente relevante nem estatisticamente significativo comparado aos pacientes que receberam apenas quimioterapia.

BO17707 (ICON7)^{14,15}: foi um estudo fase III, de dois braços, multicêntrico, randomizado, controlado, aberto comparando os efeitos da associação de **Avastin**[®] à carboplatina mais paclitaxel em pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário estádios FIGO I ou IIA (grau 3 ou histologia de células claras somente), ou estádios FIGO IIB – IV (todos os graus e todos os tipos histológicos), após cirurgia, ou naquelas pacientes em que nenhuma cirurgia estava planejada antes da progressão.

Um total de 1.528 pacientes foram randomizadas em proporções iguais para os dois braços descritos a seguir:

- Braço CP: carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) por seis ciclos;
- Braço CPB7,5+: carboplatina (AUC 6) e paclitaxel (175 mg/m²) durante seis ciclos, mais **Avastin**[®] (7,5 mg, a cada três semanas) por até 18 ciclos.

O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador.

Os resultados desse estudo estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados de eficácia: estudo BO17707 (ICON7)

Sobrevida livre de progressão		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
SLP mediana (meses)	16,0	18,3
Razão de risco [IC 95%]	0,79 [0,68; 0,91] (p = 0,0010)	
Taxa de resposta objetiva ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Taxa de resposta	41,9%	61,8%
	(p < 0,0001)	
Sobrevida global ²		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Mediana (meses)	58,0	57,4
Razão de risco [IC 95%]	0,99 [0,85; 1,15]	

¹ Em pacientes com doença mensurável na avaliação basal.

² Análise de sobrevida global final com 46,7% de óbitos.

O estudo atingiu o seu desfecho primário de aumento da SLP. Em comparação aos pacientes tratados com quimioterapia isolada (carboplatina e paclitaxel), os pacientes tratados com bevacizumabe na dose de 7,5 mg/kg, a cada três semanas, em combinação com quimioterapia, seguido pelo uso continuado de bevacizumabe por até 18 ciclos, tiveram melhora estatisticamente significativa da SLP.

Câncer de ovário recorrente^{16, 17}

AVF4095g: a segurança e eficácia de **Avastin**[®] no tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrente e sensível à platina, que não receberam quimioterapia prévia para a doença recorrente e não receberam tratamento com bevacizumabe prévio foram avaliadas em um estudo fase III, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (AVF4095g). O estudo comparou o efeito da associação de **Avastin**[®] à quimioterapia com carboplatina e gencitabina e a continuação de **Avastin**[®] como agente único até a progressão da doença a somente carboplatina e gencitabina.

Um total de 484 pacientes com doença mensurável foi randomizado em porções iguais:

- Carboplatina (AUC4, dia 1) e gencitabina (1.000 mg/m² nos dias 1 e 8) e placebo concomitantemente a cada três semanas por 6 e até 10 ciclos, seguido de somente placebo até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
- Carboplatina (AUC4, dia 1) e gencitabina (1.000 mg/m² nos dias 1 e 8) e **Avastin**[®] (15 mg/kg, dia 1) concomitantemente a cada três semanas por 6 e até 10 ciclos, seguido de somente **Avastin**[®] (15 mg/kg, a cada três semanas) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP) com base na avaliação do investigador, utilizando os critérios RECIST. Desfechos adicionais incluíram resposta objetiva, duração da resposta, segurança e sobrevida global. Uma revisão independente do desfecho primário foi conduzida também.

Os resultados desse estudo estão resumidos na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados de eficácia: estudo AVF4095g

Sobrevida livre de progressão				
	Avaliação do investigador*		Avaliação do comitê de revisão independente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)
SLP mediana (meses)	8,4	12,4	8,6	12,3
Razão de risco (IC 95%)	0,484 [0,388; 0,605]		0,451 [0,351; 0,580]	
p	< 0,0001		< 0,0001	
Taxa de resposta objetiva				
	Avaliação do investigador		Avaliação do comitê de revisão independente	
	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)	Placebo + C/G (n = 242)	Avastin® + C/G (n = 242)
% de pacientes com resposta objetiva	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p	< 0,0001		< 0,0001	
Sobrevida global**				
	Placebo + C/G (n = 242)		Avastin® + C/G (n = 242)	
SG mediana (meses)	32,9		33,6	
Razão de risco (IC 95%)	0,952 [0,771; 1,176]			
p	0,6479			

* Análise primária.

** Análise final de sobrevida global realizada com, aproximadamente, 73% de óbitos.

Referências bibliográficas

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2004;350(23):2335-42.
2. Kabbinnar FF, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin(LV) with FV/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *JCO* 2003;21:60-5.
3. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *JCO* 2005;23(16):3697-3705.
4. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *JCO* 2008;26(12):2013-19.
5. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO* 2007;25(12):1539-44.
6. Lyons B. & Raimes D. A. Clinical Study Report E4599. A randomised phase II/III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced nonsquamous NSCLC.
7. Bourson A. Clinical Study Report – BO17704: A randomized, double-blind multicenter 2-stage phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine versus placebo, cisplatin and gemcitabine in patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer, who have not received prior chemotherapy. Research Report 1023798.
8. Clinical Study Report Addendum – BO17704 Report n° 1028245, September 2008.
9. Zheng B., Klencke, B., Mackey H. & Hambleton J. Clinical Study Report E2100: A Randomized Phase III Trial of Paclitaxel plus Bevacizumab (rhMAB VEGF) as First-Line Therapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. May 2006.
10. Updated Clinical Study Report E2100.
11. Hainsworth JD, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with a combination of bevacizumab and erlotinib. *JCO* 2005; 23:7889-7896.
12. Board RE, et al. Anti-angiogenic therapy in the treatment of advanced renal cell cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2007, 33: 1-8.
13. Clinical Study Report – GOG-0218: A phase III trial of carboplatin and paclitaxel plus placebo versus carboplatin and paclitaxel plus concurrent bevacizumab followed by placebo, versus carboplatin and paclitaxel plus concurrent and extended bevacizumab, in women with newly diagnosed, previously untreated, stage III or IV, epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer. November 2010.
14. Clinical Study Report – BO17707 (ICON7): A randomised, two-arm, multi-centre Gynaecologic Cancer InterGroup trial of adding bevacizumab to standard chemotherapy (carboplatin and paclitaxel) in patients with epithelial ovarian cancer. Report No. 1035868. November 2010.
15. Updated Clinical Study Report - BO17707 (ICON7). Report No. 1057229. October 2013.
16. Clinical Study Report AVF4095g: A Phase III, multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled trial of carboplatin and gemcitabine plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovary, primary peritoneal, or fallopian tube carcinoma. Genentech, Inc., Report No. CSR AVF4095g (OCEANS), July 2011.
17. Updated Clinical Study Report – AVF4095g. Report No. 1057545. November 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Avastin® é o nome comercial de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, produzido por tecnologia de DNA recombinante em um sistema de expressão de célula de mamífero de ovário de *hamster* chinês, em meio nutriente que contém o antibiótico gentamicina, o qual é purificado por um processo que inclui inativação viral específica e etapas de remoção. Gentamicina é detectável no produto final em $\leq 0,35$ ppm. O bevacizumabe é constituído de 214 aminoácidos e tem peso molecular de, aproximadamente, 149 mil daltons.

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: Avastin® é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF). O bevacizumabe contém regiões estruturais humanas, com regiões ligantes de antígenos de um anticorpo murino humanizado, que se liga ao VEGF. Avastin® inibe a ligação de VEGF a seus receptores, Flt-1 e KDR, na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF reduz a vascularização de tumores, inibindo, assim, o crescimento tumoral. A administração de bevacizumabe (ou de seu anticorpo murino original) a modelos de xenoinxerto de câncer em camundongos resultou em atividade antitumoral extensa em cânceres humanos, incluindo câncer colorretal, mama, pâncreas e próstata. A progressão da doença metastática foi inibida, e a permeabilidade microvascular foi reduzida.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de bevacizumabe foi caracterizada em pacientes com diversos tipos de tumores sólidos. As doses testadas foram 0,1 – 10 mg/kg a cada semana, em fase I; 3 – 20 mg/kg a cada duas ou três semanas, em fase II; 5 mg/kg a cada duas semanas, ou 15 mg/kg a cada três semanas, em fase III. Em todos os estudos clínicos, bevacizumabe foi administrado em infusão intravenosa (IV). Como observado com outros anticorpos, as propriedades farmacocinéticas de bevacizumabe são bem representadas por um modelo bicompartimental. De modo geral, com base nos estudos clínicos, a distribuição de bevacizumabe foi caracterizada por baixa depuração, volume limitado do compartimento central (Vc) e meia-vida de eliminação prolongada. Isso permite que os níveis séricos terapêuticos desejados de bevacizumabe sejam mantidos com uma variação do esquema de administração (tal como uma administração a cada duas ou três semanas).

Na análise farmacocinética populacional de bevacizumabe, não foi constatada diferença significativa na farmacocinética de bevacizumabe em relação à idade (nenhuma correlação entre a depuração de bevacizumabe e a idade do paciente [a mediana foi de 59 anos, com IC 95% de 37 a 76 anos]).

Grande impacto clínico da doença e hipoalbuminemia são geralmente indicativos de sua gravidade. A depuração de bevacizumabe foi, aproximadamente, 30% maior em pacientes com níveis baixos de albumina sérica e 7% maior em pacientes com maior impacto clínico da doença, em comparação a pacientes com valores medianos de albumina e impacto clínico da doença.

Distribuição: o valor do volume do compartimento central (Vc) foi de 2,73 litros e 3,28 litros para mulheres e homens, respectivamente, sendo essa a faixa descrita para IgGs e outros anticorpos monoclonais. O valor do volume periférico (Vp) foi de 1,69 litro e 2,35 litros para mulheres e homens, respectivamente, quando bevacizumabe é coadministrado com agentes antineoplásicos. Após a correção para o peso corporal, os homens apresentaram Vc maior (+ 20%) que as mulheres.

Metabolismo: a avaliação do metabolismo de bevacizumabe em coelhos após dose única IV de I¹²⁵-bevacizumabe indicou que seu perfil metabólico foi semelhante ao esperado para uma molécula de IgG original que não se liga ao VEGF. O metabolismo e a eliminação de bevacizumabe são similares ao da IgG endógena, ou seja, dão-se, principalmente, por meio do catabolismo proteolítico em todo o corpo, inclusive nas células endoteliais, e não dependem fundamentalmente da eliminação por meio dos rins e do fígado. A ligação da IgG ao receptor FcRn a protege do metabolismo celular e resulta na meia-vida terminal longa.

Eliminação: a farmacocinética de bevacizumabe é linear em doses de 1,5 até 10 mg/kg/semana.

O valor para a depuração é, em média, igual a 0,188 L/dia para mulheres e 0,220 L/dia para homens. Após a correção para o peso corporal, os homens apresentaram depuração de bevacizumabe maior (+ 17%) que as mulheres. Conforme o modelo bicompartimental, a meia-vida de eliminação é de 18 dias para um típico paciente feminino e de 20 dias para um típico paciente masculino.

Farmacocinética em populações especiais

As farmacocinéticas populacionais foram analisadas para avaliar os efeitos das características demográficas. Os resultados mostraram não haver diferenças significativas na farmacocinética de bevacizumabe em relação à idade.

Crianças e adolescentes: a farmacocinética de bevacizumabe foi estudada em um número limitado de pacientes pediátricos. Os dados farmacocinéticos resultantes sugerem que o volume de distribuição e a depuração de bevacizumabe foram comparáveis aos de adultos com tumores sólidos.

Pacientes com disfunção renal: não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de bevacizumabe em pacientes com disfunção renal, já que os rins não são os principais órgãos do metabolismo e de excreção de bevacizumabe.

Pacientes com disfunção hepática: não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de bevacizumabe em pacientes com disfunção hepática, já que o fígado não é o principal órgão do metabolismo e da excreção de bevacizumabe.

Dados de segurança pré-clínica

Desenvolvimento epifisário: em estudos com até 26 semanas de duração em macacos *cynomolgus*, **Avastin**[®] esteve associado à displasia epifisária, caracterizada principalmente por espessamento da cartilagem da placa de crescimento, formação de placa óssea subcondral e inibição de invasão vascular da placa de crescimento. Esse efeito ocorreu em doses $\geq 0,8$ vez a dose terapêutica humana e níveis de exposição discretamente abaixo da exposição clínica humana esperada, com base em concentrações séricas médias. Deve-se notar, no entanto, que a displasia epifisária ocorreu apenas em animais em crescimento ativo, com placas de crescimento abertas.

Cicatrização de feridas: os efeitos de bevacizumabe sobre cicatrização de feridas circulares foram estudados em coelhos. A reepitelização de feridas foi retardada em coelhos após cinco doses de bevacizumabe de 2 a 50 mg/kg, durante duas semanas. Foi observada tendência a relação dose dependente. A magnitude do efeito sobre a cicatrização de feridas foi semelhante à observada com a administração de corticoides. Ao cessar o tratamento com 2 ou 10 mg/kg de bevacizumabe, as feridas fecharam-se completamente. A menor dose, 2 mg/kg, foi equivalente, aproximadamente, à dose terapêutica proposta. Um modelo mais sensível de cicatrização de ferida linear também foi estudado em coelhos. A administração de três doses de bevacizumabe, variando de 0,5 a 2 mg/kg, reduziu, de forma dose dependente e significativamente, a tensão da ferida, o que foi compatível com o retardo da cicatrização da ferida. A menor dose, 0,5 mg/kg, foi cinco vezes menor que a dose terapêutica proposta.

Como foram observados efeitos sobre cicatrização de feridas em coelhos com doses abaixo da dose terapêutica proposta, a capacidade de bevacizumabe exercer impacto adverso sobre cicatrização de feridas no homem deve ser considerada.

Em macacos *cynomolgus*, os efeitos de bevacizumabe sobre a cicatrização de incisão linear foram altamente variáveis, e a relação entre a dose e a resposta não ficou evidente.

Função renal: em macacos *cynomolgus* normais, bevacizumabe não apresentou nenhum efeito mensurável sobre a função renal, quando administrado uma ou duas vezes por semana, durante até 26 semanas, e não se acumulou nos rins de coelhos depois de duas doses de até 100 mg/kg (aproximadamente 80 vezes maior que a dose terapêutica proposta).

Estudos de pesquisa de toxicidade em coelhos, usando os modelos de disfunção renal, mostraram que bevacizumabe não exacerbou a lesão glomerular renal induzida por albumina de soro bovino ou a lesão tubular renal induzida por cisplatina.

Albumina: em macacos *cynomolgus* machos, bevacizumabe, administrado em doses de 10 mg/kg duas vezes por semana, ou 50 mg/kg uma vez por semana, durante 26 semanas, foi associado a uma redução estatisticamente significativa da albumina, da razão entre albumina e globulina e aumento da globulina.

Esses efeitos foram reversíveis com a interrupção da exposição. Como os parâmetros permaneceram dentro do intervalo de referência normal de valores para esses desfechos, essas alterações não foram consideradas clinicamente significativas.

Hipertensão: em doses de até 50 mg/kg duas vezes por semana, em macacos *cynomolgus*, bevacizumabe não apresentou nenhum efeito sobre a pressão arterial.

Hemostasia: estudos de toxicologia não clínica de até 26 semanas em macacos *cynomolgus* não encontraram alterações hematológicas ou nos parâmetros de coagulação, incluindo número de plaquetas, tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativada. Um modelo de hemostasia em coelhos, usado para pesquisar o efeito de bevacizumabe sobre a formação de trombos, não demonstrou alteração na velocidade de formação de trombos ou nenhum outro parâmetro hematológico, em comparação ao tratamento com veículo de bevacizumabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Avastin[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto, a produtos de células de ovário de *hamster* chinês ou a outros anticorpos recombinantes humanos ou humanizados.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Foi demonstrado que a angiogênese é muito importante para o desenvolvimento fetal. A inibição da angiogênese com a administração de **Avastin**[®] pode causar resultado adverso na gravidez.

Não houve nenhum estudo adequado e bem controlado em gestantes (vide item “*Advertências e precauções-Teratogenicidade*”). Sabe-se que IgGs cruzam a barreira placentária e que **Avastin**[®] pode inibir a angiogênese no feto. No período pós-comercialização, foram observados casos de anormalidades fetais em mulheres tratadas com bevacizumabe isolado ou em combinação com quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide item “*Reações adversas – Experiência pós-comercialização*”). Portanto, **Avastin**[®] não deve ser usado durante a gravidez. Em mulheres com potencial para engravidar, medidas contraceptivas adequadas devem ser utilizadas durante o tratamento com **Avastin**[®]. Com base em considerações farmacocinéticas, as medidas contraceptivas devem ser utilizadas durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Avastin**[®].

Fertilidade

Estudos de segurança com doses repetidas em animais demonstraram que bevacizumabe pode ocasionar efeitos adversos na fertilidade feminina. Um subgrupo com 295 mulheres pré-menopausadas demonstrou alta incidência de novos casos de insuficiência ovariana no grupo **Avastin**[®], comparado ao grupo controle. Após descontinuação do tratamento com bevacizumabe, as funções ovarianas foram recuperadas na maioria das pacientes. Os efeitos do tratamento a longo prazo com bevacizumabe são desconhecidos.

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Não se sabe se bevacizumabe é excretado no leite humano. Como a IgG materna é excretada no leite, **Avastin**[®] pode prejudicar o crescimento e o desenvolvimento do lactente. Portanto, as mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento e a não amamentar durante, pelo menos, seis meses depois da última dose de **Avastin**[®].

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Para aumentar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do produto administrado devem ser claramente registrados (ou declarados) no prontuário médico do paciente.

A substituição de **Avastin**[®] por qualquer outro medicamento biológico exige o consentimento do médico prescritor.

Perfurações gastrointestinais

Pacientes podem estar sob risco aumentado para desenvolvimento de perfuração gastrointestinal (vide item “*Reações adversas*”) e de vesícula biliar (vide itens “*Reações adversas*” e “*Experiência Pós-comercialização*”) quando tratados com **Avastin**[®]. **Avastin**[®] deve ser suspenso permanentemente em pacientes que desenvolverem perfuração gastrointestinal.

Fístula (vide item “*Reações adversas*”)

Os pacientes podem ter risco aumentado para o desenvolvimento de fístula quando tratados com **Avastin**[®].

O tratamento com **Avastin**[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com fístula traqueoesofágica ou qualquer fístula grau 4. A informação disponível ainda é limitada quanto ao uso contínuo de **Avastin**[®] em pacientes com outros tipos de fístula. Em casos de fístula interna não gastrointestinal, a descontinuação de **Avastin**[®] deve ser considerada.

Hemorragia (vide item “*Reações adversas*”)

Pacientes tratados com **Avastin**[®] apresentam risco aumentado de hemorragia, especialmente hemorragias associadas ao tumor. **Avastin**[®] deve ser suspenso definitivamente em pacientes que apresentarem sangramento graus 3 ou 4 durante o tratamento.

Baseando-se em diagnósticos por imagens, sinais ou sintomas, pacientes com metástases no SNC não tratadas foram rotineiramente excluídos dos ensaios clínicos com **Avastin**[®]. Portanto, o risco de hemorragia no SNC

em tais pacientes não foi avaliado prospectivamente em estudos clínicos randomizados. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de sangramento no SNC, e o tratamento com **Avastin**[®] deve ser interrompido em caso de sangramento intracraniano.

Não existe nenhuma informação sobre o perfil de segurança de **Avastin**[®] em pacientes com diátese hemorrágica congênita, coagulopatia adquirida ou que recebem dose plena de anticoagulantes para tratamento de tromboembolismo antes do início do tratamento com **Avastin**[®], visto que pacientes com tais condições foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, recomenda-se cautela antes de iniciar o tratamento com **Avastin**[®] nesses pacientes. No entanto, pacientes que desenvolveram trombose venosa enquanto tratados com **Avastin**[®] não pareceram apresentar incidência aumentada de sangramento grau 3 ou maior quando tratados com dose plena de varfarina e **Avastin**[®] concomitantemente.

Infecções oculares graves após uso intravítreo não aprovado (vide item “Reações adversas”)

Casos individuais e agrupamentos de eventos adversos oculares graves foram relatados após uso intravítreo não aprovado de **Avastin**[®], incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.

Hemorragia pulmonar / hemoptise

Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células tratados com **Avastin**[®] podem ter risco de apresentar hemorragia pulmonar / hemoptise grave e, em alguns casos, fatal. Pacientes com hemorragia pulmonar / hemoptise recente (> ½ colher de chá de sangue) não devem ser tratados com **Avastin**[®].

Hipertensão

Foi observada incidência aumentada de hipertensão em pacientes tratados com **Avastin**[®]. Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de hipertensão é, provavelmente, dose dependente. Hipertensão preexistente deve ser adequadamente controlada antes de se iniciar o tratamento com **Avastin**[®]. Não existem informações sobre o efeito de **Avastin**[®] em pacientes com hipertensão não controlada no início do tratamento com **Avastin**[®]. O monitoramento da pressão arterial é recomendável durante o tratamento com **Avastin**[®] (vide item “Reações adversas”).

Na maioria dos casos, a hipertensão foi adequadamente controlada com terapia anti-hipertensiva padrão baseada na avaliação individual do paciente afetado. **Avastin**[®] deve ser permanentemente interrompido se a hipertensão não puder ser adequadamente controlada com medicamentos anti-hipertensivos ou se o paciente desenvolver crise hipertensiva ou encefalopatia hipertensiva (vide item “Reações adversas”).

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (SEPR)

Houve raros relatos de pacientes tratados com **Avastin**[®] que tenham desenvolvido sinais e sintomas que são consistentes com a SEPR. O diagnóstico de SEPR requer confirmação por imagem do cérebro, preferencialmente por ressonância magnética (IRM). Em pacientes que desenvolvem SEPR, o tratamento de sintomas específicos, incluindo controle de hipertensão, é recomendado juntamente à descontinuação de **Avastin**[®]. A segurança da retomada do tratamento com **Avastin**[®] em pacientes que anteriormente tenham apresentado SEPR não é conhecida (vide item “Experiência pós-comercialização”).

Tromboembolismo arterial

Em estudos clínicos, a incidência de tromboembolismo arterial, incluindo acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório (AIT) e infarto agudo do miocárdio (IAM), foi maior em pacientes que receberam **Avastin**[®] em combinação com quimioterapia, em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia.

Avastin[®] deve ser definitivamente interrompido em pacientes que desenvolverem eventos tromboembólicos arteriais.

Pacientes que recebem **Avastin**[®] mais quimioterapia com histórico de tromboembolismo arterial, diabetes ou idade acima de 65 anos apresentam risco aumentado de desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais durante o tratamento com **Avastin**[®]. Recomenda-se cautela ao tratar tais pacientes com **Avastin**[®].

Tromboembolismo venoso (vide item “Reações adversas”)

Pacientes sob tratamento com **Avastin**[®] podem estar sob risco de desenvolver eventos tromboembólicos venosos, incluindo embolia pulmonar. **Avastin**[®] deve ser descontinuado em pacientes com eventos tromboembólicos venosos grau 4 (risco de morte), incluindo embolia pulmonar. Pacientes com eventos

tromboembólicos venosos grau ≤ 3 necessitam de monitoramento rigoroso.

Insuficiência cardíaca congestiva (vide item “Reações adversas”)

Eventos consistentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foram relatados em estudos clínicos. Os sintomas variaram de declínios assintomáticos na fração da ejeção ventricular esquerda à insuficiência cardíaca congestiva sintomática, exigindo tratamento ou hospitalização.

Deve-se ter cautela ao tratar com **Avastin**[®] pacientes com doença cardiovascular clinicamente significativa, tais como doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca congestiva preexistente.

A maioria dos pacientes que desenvolveu ICC sofria de câncer de mama metastático e tinha recebido tratamento prévio com antraciclinas, além de radioterapia prévia na parede do hemitórax esquerdo ou outros fatores de risco para ICC estavam presentes.

Neutropenia

Índices aumentados de neutropenia grave, neutropenia febril ou infecção com neutropenia grave (incluindo óbito) foram observados em pacientes tratados com alguns regimes mielotóxicos de quimioterapia associados ao **Avastin**[®], em comparação à quimioterapia sem adição de **Avastin**[®].

Cicatrização

Avastin[®] pode afetar de forma adversa o processo de cicatrização. Foram relatadas graves complicações na cicatrização com consequências fatais.

O tratamento com **Avastin**[®] não deve ser iniciado durante o prazo de, no mínimo, 28 dias depois de cirurgia de grande porte ou até que a ferida cirúrgica esteja completamente cicatrizada. Em pacientes com complicações na cicatrização de feridas durante tratamento com **Avastin**[®], o medicamento deve ser suspenso até que a ferida esteja completamente cicatrizada. O tratamento com **Avastin**[®] deve ser suspenso antes de cirurgia eletiva (vide item “Reações adversas”).

Fasciite necrosante, incluindo casos fatais, tem sido raramente relatada em pacientes tratados com **Avastin**[®]. É geralmente secundária a complicações na cicatrização, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula. Em pacientes que desenvolvam fasciite necrosante, deve-se iniciar prontamente o tratamento adequado e interromper o tratamento com **Avastin**[®].

Proteinúria (vide item “Reações adversas”)

Em estudos clínicos, a incidência de proteinúria foi maior em pacientes que receberam **Avastin**[®] em combinação com quimioterapia, em comparação àqueles que receberam apenas quimioterapia. Proteinúria grau 4 (síndrome nefrótica) foi incomum em pacientes em tratamento com **Avastin**[®]. Em caso de proteinúria grau 4, o tratamento com **Avastin**[®] deve ser permanentemente descontinuado.

Mutagenicidade / carcinogenicidade

Não foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogênico e mutagênico de **Avastin**[®].

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos específicos em animais para avaliar o efeito de **Avastin**[®] sobre a fertilidade. Não foi observado nenhum efeito adverso sobre os órgãos reprodutivos masculinos em estudos de toxicidade com doses repetidas em macacos *cynomolgus*.

A inibição da função ovariana foi caracterizada por reduções no peso ovariano e / ou uterino e no número de corpos lúteos, redução na proliferação endometrial e inibição da maturação folicular em macacas *cynomolgus* tratadas com **Avastin**[®] durante 13 ou 26 semanas. As doses associadas com esse efeito foram \geq quatro vezes a dose terapêutica humana ou \geq duas vezes acima da exposição humana esperada, com base nas concentrações séricas médias em macacas. Em coelhas, a administração de 50 mg/kg de bevacizumabe resultou em redução significativa do peso ovariano e do número de corpos lúteos. Os resultados em macacas e coelhas foram reversíveis com a interrupção do tratamento. É provável que a inibição da angiogênese após a administração de bevacizumabe resulte em efeito adverso sobre a fertilidade feminina.

Teratogenicidade

Foi demonstrado que **Avastin**[®] é embriotóxico e teratogênico quando administrado a coelhas. Os efeitos observados incluíram reduções de peso materno e fetal, número aumentado de reabsorções fetais e incidência

aumentada de alterações macroscópicas e esqueléticas fetais específicas. As evoluções fetais adversas foram observadas em todas as doses testadas, de 10 a 100 mg/kg. Informações sobre as malformações fetais observadas no período de pós-comercialização estão apresentadas nos itens “*Contraindicações e Reações adversas*”.

Reações de hipersensibilidade e à infusão

Os pacientes podem ter risco de desenvolver reações à infusão e hipersensibilidade. Por isso, o paciente precisa ser observado cuidadosamente durante e após a administração de bevacizumabe, como esperado para qualquer infusão de anticorpo monoclonal humanizado em uso terapêutico. Caso alguma reação ocorra, a infusão deve ser interrompida, e medidas clínicas apropriadas devem ser aplicadas. A pré-medicação sistêmica não se justifica.

Insuficiência ovariana / fertilidade

Avastin[®] pode prejudicar a fertilidade feminina. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com **Avastin**[®], estratégias de preservação da fertilidade devem ser discutidas com mulheres com potencial de engravidar.

Idosos

A idade acima de 65 anos está associada a risco aumentado de problemas vasculares arteriais, incluindo derrame cerebral e infarto, durante o tratamento com **Avastin**[®].

Crianças

A eficácia e a segurança de **Avastin**[®] em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Avastin[®] não é aprovado para uso em pacientes abaixo de 18 anos. Em relatórios publicados, foram observados casos de osteonecrose em outros locais além da mandíbula, em pacientes abaixo de 18 anos expostos à **Avastin**[®] (vide item “Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínica, Desenvolvimento epifisário”).

Pacientes com insuficiência hepática ou renal

A eficácia e a segurança de **Avastin**[®] em pacientes com insuficiência renal ou hepática não foram estudadas.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. No entanto, não existe nenhuma evidência de que o tratamento com **Avastin**[®] resulte em aumento dos eventos adversos que possam prejudicar a capacidade mental ou levar ao comprometimento da capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Até o momento, não há informações de que bevacizumabe possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de agentes antineoplásicos na farmacocinética de bevacizumabe

Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes de quimioterapia coadministrada a **Avastin**[®], com base nos resultados de análise de farmacocinética populacional. Também não houve diferenças clinicamente relevantes nem estatisticamente significativas na depuração de bevacizumabe em pacientes que receberam **Avastin**[®] em monoterapia, em comparação a pacientes que receberam **Avastin**[®] em combinação com alfa-interferona 2a ou outras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatina-paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina ou cisplatina / gencitabina).

Efeito de bevacizumabe na farmacocinética de outros agentes antineoplásicos

Resultados de estudos de interação medicamentosa demonstraram que o efeito de bevacizumabe não alterou de maneira significativa a farmacocinética do irinotecano e seu metabólito ativo SN38 (estudo AVF3135g), da capecitabina e seus metabólitos (estudo NP18587) e da oxaliplatina, determinado pela mensuração da platina livre e total (estudo NP18587), da alfa-interferona 2a (estudo BO17705) e da cisplatina (estudo BO17704).

A elevada variabilidade interpacientes e o tamanho limitado da amostra do estudo BO17704 não permitem uma conclusão sobre o impacto de bevacizumabe na farmacocinética da gencitabina.

Combinação de bevacizumabe e maleato de sunitinibe

Em dois estudos clínicos de carcinoma de células renais metastático, foi relatada anemia hemolítica microangiopática (AHMA) em sete dos 19 pacientes tratados com bevacizumabe (10 mg/kg a cada duas semanas) em combinação com maleato de sunitinibe (50 mg por dia).

AHMA é uma doença hemolítica que pode se apresentar com fragmentação de glóbulos vermelhos, anemia e trombocitopenia. Adicionalmente, hipertensão (incluindo crise hipertensiva), creatinina elevada e sintomas neurológicos foram observados em alguns desses pacientes. Todos esses achados foram reversíveis com a descontinuação de bevacizumabe e maleato de sunitinibe (vide item “*Advertências e precauções*”).

Radioterapia

A segurança e a eficácia de administração concomitante de radioterapia e **Avastin**[®] não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes de aberto, **Avastin**[®] deve ser mantido em refrigerador, em temperatura de 2 a 8 °C, protegido da luz até o momento da utilização.

Avastin[®] não contém nenhum conservante antimicrobiano; portanto, depois de aberto, deve-se tomar cuidado para garantir a esterilidade da solução preparada. Depois de misturado com soro fisiológico para administração, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Se não utilizado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento são de responsabilidade do usuário, não devendo ultrapassar 24 horas em temperatura de 2 a 8 °C.

NÃO CONGELAR. NÃO AGITAR.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data da fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Avastin[®] em seu frasco-ampola original é um líquido estéril para perfusão intravenosa (IV), incolor ou de coloração levemente castanho-clara.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação e administração da solução de infusão

Retire a quantidade necessária de bevacizumabe e dilua em um volume necessário para administração com 0,9% de uma solução de cloreto de sódio. A faixa de concentração da solução de bevacizumabe final deve ser mantida entre 1,4 e 16,5 mg/mL.

Despreze qualquer quantidade deixada no frasco-ampola, pois este medicamento não contém conservantes. Medicamentos para infusão parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e alterações de coloração do líquido antes da administração.

Incompatibilidades

Não foi observada nenhuma incompatibilidade entre **Avastin**[®] e bolsas de cloreto de polivinila ou poliolefina. Foi observado um perfil de degradação dependente de concentração de **Avastin**[®], quando diluído com soluções de dextrose (5%).

Infusões de Avastin[®] não devem ser administradas ou misturadas com soluções de dextrose ou glicose.

Descarte

Como o produto não contém conservantes, todo o restante não usado do frasco-ampola de **Avastin**[®] deve ser descartado.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Manuseio

Precauções devem ser tomadas para o manuseio de **Avastin**[®].

Não administrar em injeção intravenosa direta ou em bolus.

A dose inicial de **Avastin**[®] deve ser administrada em 90 minutos, em infusão intravenosa. Se a primeira infusão for bem tolerada, a segunda infusão pode ser administrada durante 60 minutos. Se a infusão em 60 minutos for bem tolerada, todas as infusões subsequentes podem ser administradas em 30 minutos.

A redução da dose de **Avastin**[®], devido à presença de eventos adversos, não é recomendada. Se indicado, **Avastin**[®] deve ser suspenso ou temporariamente interrompido (vide item “*Advertências e precauções*”).

Atenção

A velocidade de infusão recomendada não deve ser excedida.

Dosagem padrão**Câncer colorretal metastático (CCRM)**

A dose recomendada de **Avastin**[®] em terapia de primeira linha é de 5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 14 dias, por infusão intravenosa, ou 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 21 dias, por infusão intravenosa. A dose recomendada em terapia de segunda linha é 10 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 14 dias, por infusão intravenosa, ou 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada 21 dias, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin**[®] seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente

Avastin[®] é administrado em combinação com quimioterapia à base de platina, em até seis ciclos de tratamento seguidos de **Avastin**[®] em monoterapia até progressão da doença.

A dose recomendada de **Avastin**[®], quando usado em associação com quimioterapia à base de cisplatina, é de 7,5 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

A dose recomendada de **Avastin**[®], quando usado em associação com quimioterapia à base de carboplatina, é de 15 mg/kg de peso corporal administrada uma vez a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin**[®] seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)

A dose recomendada de **Avastin**[®] é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas ou de 15 mg/kg de peso corporal administrada a cada três semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin**[®] seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)

A dose recomendada de **Avastin**[®] é de 10 mg/kg de peso corporal administrada a cada duas semanas, por infusão intravenosa.

Recomenda-se que o tratamento com **Avastin**[®] seja mantido continuamente até a progressão da doença de base.

Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário

A dose recomendada de **Avastin**[®] administrada por infusão intravenosa é a seguinte:

Tratamento em primeira linha: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em associação a carboplatina e paclitaxel por até seis ciclos de tratamento, seguido pelo uso continuado de **Avastin**[®] em monoterapia por 15 meses ou até progressão da doença, o que ocorrer primeiro.

Tratamento da doença recorrente platino sensível: 15 mg/kg de peso, uma vez a cada três semanas, em combinação com carboplatina e gencitabina por seis ciclos (até o máximo dez ciclos), seguidos do uso contínuo de **Avastin**[®] como agente único até a progressão da doença.

Instruções de dosagens especiais

Crianças e adolescentes: vide item “*Advertências e precauções*”.

Insuficiência renal ou hepática: vide item “*Advertências e precauções*”.

Idosos: não há recomendações especiais de doses para idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de estudos clínicos

O perfil de segurança foi conduzido em pacientes com vários tipos de câncer tratados com **Avastin**[®], predominantemente em combinação com quimioterapia. O perfil de segurança da população clínica de mais de 3.500 pacientes é apresentado nesse item.

Os eventos adversos mais graves foram:

- perfurações gastrointestinais (vide item “*Advertências e precauções*”);
- hemorragia, incluindo hemorragia pulmonar / hemoptise, mais comum em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (vide item “*Advertências e precauções*”);
- tromboembolismo arterial (vide item “*Advertências e precauções*”).

As análises dos dados de segurança clínica sugerem que as ocorrências de hipertensão e proteinúria durante o tratamento com **Avastin**[®] são, provavelmente, dose dependente. Os eventos adversos mais frequentemente observados em todos os estudos clínicos com pacientes que recebem **Avastin**[®] foram hipertensão, fadiga ou astenia, diarreia e dor abdominal.

A Tabela 11 apresenta as reações adversas associadas ao uso de **Avastin**[®] em combinação com diferentes regimes de quimioterapia em múltiplas indicações. Essas reações ocorreram com, pelo menos, 2% de diferença, quando comparadas ao braço controle (reações graus 3 – 5 do NCI-CTC – National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria) ou com ao menos uma diferença de 10%, quando comparada ao braço controle (reações graus 1 – 5 NCI-CTC), em ao menos um dos estudos clínicos principais. A reação adversa é adicionada à categoria apropriada na tabela a seguir, de acordo com a maior incidência observada em qualquer um dos principais estudos clínicos. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Algumas reações adversas são reações geralmente encontradas com quimioterapia (por exemplo, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar com capecitabina e neuropatia sensorial periférica com paclitaxel ou oxaliplatina). Entretanto, exacerbação pela terapia com **Avastin**[®] não pode ser excluída. O risco da síndrome de eritrodisestesia palmoplantar pode ser exacerbado quando **Avastin**[®] é combinado com doxorrubicina lipossomal peguilada.

Tabela 11. Reações adversas comuns e muito comuns

Classe de sistema orgânico	Reações adversas grau 3 – 5 NCI-CTC (≥ 2% de diferença entre os braços do estudo em pelo menos um estudo clínico)		Todos os graus de reações (≥ 10% de diferença entre os braços do estudo em pelo menos um estudo clínico)
	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% – < 10%)	Muito comum (≥ 10%)
Infecções e infestações		Sepse Abscesso Infecção	
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia	
Distúrbios no metabolismo e na nutrição		Desidratação	Anorexia

Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Acidente cerebrovascular Síncope Sonolência Cefaleia	Disgeusia Cefaleia Disartria
Distúrbios oculares			Distúrbios oculares Lacrimejamento aumentado
Distúrbios cardíacos		Insuficiência cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Tromboembolismo (arterial) Trombose venosa profunda Hemorragia	Hipertensão
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		Embolia pulmonar Dispneia Hipóxia Epistaxe	Dispneia Epistaxe Rinite
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia Náusea Vômito	Perfuração intestinal Obstrução íleo intestinal Dores abdominais Distúrbios gastrintestinais Estomatite	Obstipação Estomatite Hemorragia retal Diarreia
Distúrbios endócrinos			Insuficiência ovariana*
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatite esfoliativa Pele seca Manchas da pele
Distúrbios do osso, do tecido conectivo e musculoesquelético		Fraqueza muscular Mialgia Artralgia	Artralgia
Distúrbios urinários e renais		Proteinúria Infecção do trato urinário	Proteinúria
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Astenia Fadiga	Dor Letargia Inflamação mucosa	Febre Astenia Dor Inflamação mucosa

*_Baseado no subestudo AVF3077s (NSABP C-08) com 295 pacientes.

As seguintes reações adversas, relatadas usando NCI-CTC (critério comum de toxicidade) para avaliação de toxicidade, foram observadas em pacientes tratados com **Avastin®**:

Perfuração gastrintestinal (vide item “Advertências e precauções”)

Avastin® vem sendo associado a casos graves de perfuração gastrintestinal. Perfurações gastrintestinais têm sido relatadas em estudos clínicos com incidência de menos de 1% em pacientes com câncer metastático de mama ou de pulmão de não pequenas células não escamoso e de até 2% em pacientes com câncer metastático de células renais ou câncer de ovário tratadas na primeira linha e até 2,7% (incluindo fístula gastrintestinal e abscesso) em pacientes com câncer colorretal metastático.

Evolução fatal foi relatada em, aproximadamente, um terço dos casos graves de perfuração gastrintestinal, que representa entre 0,2% e 1% de todos os pacientes tratados com **Avastin®**.

A apresentação desses eventos variou em tipo e gravidade, desde presença de ar livre observada em radiografia simples de abdome, que se resolveu sem tratamento, até perfuração intestinal com abscesso abdominal e evolução fatal. Em alguns casos, estava presente uma inflamação intra-abdominal de base, tanto por doença ulcerosa gástrica, como por necrose tumoral e diverticulite ou colite associadas à quimioterapia. A associação

causal entre processo inflamatório intra-abdominal, perfuração gastrointestinal e **Avastin**[®] não foi estabelecida.

Fístulas (vide item “Advertências e precauções”)

Avastin[®] foi associado com casos graves de fístula, incluindo eventos que resultaram em óbito.

Em estudos clínicos com **Avastin**[®], fístulas gastrointestinais foram relatadas com incidência de até 2% em pacientes com câncer colorretal metastático e câncer de ovário, mas também foram relatadas menos comumente em pacientes com outros tipos de câncer. Relatos incomuns ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de outros tipos de fístula, que envolvem áreas do corpo que não o trato gastrointestinal (brônco-pulmonar, urogenital e biliar), foram observados em várias indicações. Fístulas também foram observadas na experiência pós-comercialização.

Os eventos foram observados em diferentes períodos durante o tratamento, variando desde uma semana até mais de um ano após o início do tratamento com **Avastin**[®], a maioria deles ocorrendo dentro dos primeiros seis meses de terapia.

Hemorragia

Em estudos clínicos realizados em todas as indicações, a incidência total de eventos hemorrágicos graus 3 – 5 NCI-CTC variou de 0,4% a 6,5% em pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com 0 a 2,9% dos pacientes no grupo controle de quimioterapia.

Os eventos hemorrágicos observados nos estudos clínicos com **Avastin**[®] foram, predominantemente, hemorragia associada ao tumor (veja a seguir) e hemorragia mucocutânea mínima, como epistaxe.

Hemorragia associada ao tumor

Casos de hemorragia pulmonar / hemoptise grave ou maciça foram observados principalmente em estudos realizados em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. Os possíveis fatores de risco incluem histologia escamosa, tratamento com medicamentos antirreumáticos / anti-inflamatórios, tratamento com anticoagulantes, radioterapia prévia, terapêutica com **Avastin**[®], antecedentes de aterosclerose, localização central do tumor e cavitação do tumor antes ou durante a terapia. As únicas variáveis que mostraram estar correlacionadas de forma estatisticamente significativa com hemorragia foram a terapia com **Avastin**[®] e a histologia escamosa. Pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células com histologia escamosa ou mista com predominância de histologia escamosa foram excluídos dos estudos subsequentes, embora os pacientes com histologia do tumor desconhecida tenham sido incluídos.

Nos pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, excluindo histologia com predomínio escamosa, os eventos de todos os graus foram observados com frequência de até 9%, quando tratados com **Avastin**[®] mais quimioterapia, em comparação aos 5% dos pacientes tratados só com quimioterapia. Os eventos de graus 3 – 5 foram observados em até 2,3% dos pacientes tratados com **Avastin**[®] mais quimioterapia, em comparação a $< 1\%$ em pacientes tratados só com quimioterapia. Hemorragia pulmonar / hemoptise maior ou maciça pode ocorrer repentinamente e, em até dois terços dos casos de hemorragias pulmonares graves, resultou em evento fatal.

Hemorragias gastrointestinais, incluindo hemorragia retal e melena, foram observadas em pacientes com câncer colorretal e avaliadas como hemorragias associadas ao tumor.

A incidência de sangramento de sistema nervoso central em pacientes com metástases de SNC não tratadas que receberam bevacizumabe não foi prospectivamente avaliada em estudos clínicos randomizados. Em análise exploratória retrospectiva, a partir de dados de 13 estudos randomizados concluídos em pacientes com tumores de vários tipos, três pacientes [de um total de 91 (3,3%) com metástases cerebrais] apresentaram sangramento de SNC (todos grau 4), quando tratados com bevacizumabe, em comparação a um caso (grau 5) entre os 96 pacientes (1%) que não foram expostos ao bevacizumabe. Em dois estudos subsequentes em pacientes com metástases cerebrais tratadas (que incluíram cerca de 800 pacientes), foi relatado um caso de sangramento de SNC grau 2.

Em todos os estudos clínicos de **Avastin**[®], foi observada hemorragia mucocutânea em até 50% dos pacientes tratados com **Avastin**[®]. Foi relatada, mais comumente, epistaxe grau 1 NCI-CTC com duração menor que cinco minutos e resolvida sem intervenção clínica, não necessitando de nenhuma alteração no esquema de tratamento com **Avastin**[®].

Dados de segurança clínica sugerem que a incidência de pequenas hemorragias mucocutâneas (por exemplo, epistaxe) possa ser dose dependente.

Também houve eventos menos comuns de hemorragia mucocutânea mínima em outros locais, como sangramento gengival ou hemorragia vaginal.

Hipertensão (vide item “Advertências e precauções”)

Foi observada incidência aumentada de até 42,1% de hipertensão (todos os graus) em pacientes tratados com **Avastin**[®] em comparação com até 14% no braço comparativo. Nos estudos clínicos de todas as indicações, a incidência total de hipertensão graus 3 e 4 NCI-CTC em pacientes que receberam **Avastin**[®] variou de 0,4% a 17,9%. Hipertensão grau 4 (crise hipertensiva) ocorreu em até 1,0% dos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com até 0,2% dos pacientes tratados com a mesma quimioterapia isolada.

Geralmente, a hipertensão foi adequadamente controlada com anti-hipertensivos orais, como inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e bloqueadores do canal de cálcio. Raramente resultou em descontinuação do tratamento com **Avastin**[®] ou hospitalização.

Casos muito raros de encefalopatia hipertensiva foram relatados, alguns dos quais foram fatais (vide item “Advertências e precauções”). O risco de hipertensão associada a **Avastin**[®] não se correlacionou com as características basais dos pacientes, doença de base ou terapia concomitante.

Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (vide item “Advertências e precauções”)

Dois casos confirmados (0,8%) de SEPR foram reportados em um estudo clínico. Os sintomas geralmente se resolvem ou melhoram dentro de dias, apesar de alguns pacientes desenvolverem sequelas neurológicas.

Tromboembolismo

– Tromboembolismo arterial

Incidência aumentada de eventos tromboembólicos arteriais foi observada em pacientes tratados com **Avastin**[®], incluindo acidentes cerebrovasculares, infarto do miocárdio, ataques isquêmicos transitórios e outros eventos tromboembólicos arteriais.

Em estudos clínicos, a incidência total variou em até 3,8% dos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com até 1,7% nos braços de controle da quimioterapia. Evento fatal foi relatado em 0,8% de pacientes que receberam **Avastin**[®] em combinação com quimioterapia, em comparação com 0,5% dos pacientes que receberam apenas quimioterapia.

Acidentes cerebrovasculares (incluindo ataques isquêmicos transitórios) ocorreram em até 2,3% dos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com 0,5% dos pacientes no grupo de controle: infarto do miocárdio em 1,4% dos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com 0,7% dos pacientes observados no grupo controle.

No estudo clínico AVF2192g, foram incluídos pacientes com câncer colorretal metastático que não eram candidatos ao tratamento com irinotecano. Nesse estudo, eventos tromboembólicos arteriais foram observados em 11% (11/ 100) dos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com 5,8% (6/104) no grupo controle que recebeu quimioterapia.

– Tromboembolismo venoso (vide item “Advertências e precauções”)

Em estudos clínicos, a incidência total de eventos tromboembólicos venosos variou de 2,8% a 17,3% nos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação com 3,2% a 15,6% nos braços de controle que receberam quimioterapia. Eventos tromboembólicos venosos incluem trombose venosa profunda e embolismo pulmonar. Eventos tromboembólicos venosos graus 3 – 5 foram relatados em até 7,8% dos pacientes tratados com quimioterapia mais bevacizumabe, em comparação com até 4,9% em pacientes que receberam apenas quimioterapia. Pacientes que apresentaram evento tromboembólico venoso podem estar sob alto risco de recorrência, se receberem **Avastin**[®] associado à quimioterapia, em comparação com quimioterapia isolada.

Insuficiência cardíaca congestiva

Em estudos clínicos com **Avastin**[®], insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi observada em todas as indicações avaliadas até o momento. Entretanto, ICC ocorreu, predominantemente, em pacientes com câncer de mama metastático. Em cinco estudos clínicos fase III, com pacientes com câncer de mama metastático, insuficiência cardíaca congestiva grau 3 ou maior, reportada em pacientes tratadas com **Avastin**[®] em combinação com quimioterapia, foi de até 3,5%, comparada com até 0,9% nos braços controle. A maioria das pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante os estudos clínicos em câncer de mama metastático apresentou melhora dos sintomas e / ou função ventricular esquerda depois de tratamento clínico adequado.

Na maioria dos estudos clínicos com **Avastin**[®], pacientes com ICC grau II – IV (NYHA) preexistente foram excluídos; portanto, não há informações disponíveis sobre o risco de ICC nessa população.

A exposição prévia a antraciclina e / ou irradiação da parede torácica podem ser possíveis fatores de risco para desenvolvimento de ICC.

O aumento da incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi observado em estudos clínicos de pacientes com linfoma difuso de grandes células B que estavam recebendo bevacizumabe juntamente com doses cumulativas de doxorubicina superiores a 300 mg/m². Esse estudo clínico fase III comparou rituximabe / ciclofosfamida / vincristina / doxorubicina/ prednisona (R-CHOP) e bevacizumabe com R-CHOP sem bevacizumabe. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva foi, em ambos os braços do estudo, superior àquela observada para a terapia com doxorubicina; a taxa foi maior no braço R-CHOP e bevacizumabe.

Cicatrização de feridas (vide item “Advertências e precauções”)

Como **Avastin**[®] pode ter impacto adverso sobre a cicatrização de feridas, pacientes submetidos à cirurgia de grande porte nos últimos 28 dias antes de iniciar o tratamento com **Avastin**[®] foram excluídos da participação nos estudos de fase III.

Segundo estudos clínicos realizados em câncer colorretal metastático, não houve risco aumentado de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas em pacientes que sofreram cirurgia de grande porte entre 28 – 60 dias antes do início da terapia com **Avastin**[®]. Foi observado aumento na incidência de hemorragia pós-operatória ou complicações na cicatrização de feridas, ocorrendo dentro de 60 dias de cirurgia de grande porte em pacientes em tratamento com **Avastin**[®] na época da cirurgia. A incidência variou entre 10% (4 / 40) e 20% (3 / 15).

Foram relatados casos de graves complicações na cicatrização durante o uso de **Avastin**[®], alguns dos quais apresentaram consequências fatais.

Nos estudos de câncer de mama metastático e localmente recorrente, complicações na cicatrização de feridas graus 3 a 5 foram observadas em até 1,1% das pacientes que recebiam **Avastin**[®], em comparação com até 0,9% das pacientes dos braços de controle.

Proteinúria (vide item “Advertências e precauções”)

Em estudos clínicos, proteinúria foi relatada na faixa de 0,7% a 38% dos pacientes recebendo **Avastin**[®]. A proteinúria variou em intensidade, desde clinicamente assintomática, transitória, traços de proteinúria até síndrome nefrótica. Proteinúria grau 3 foi relatada em até 8,1% dos pacientes tratados. Proteinúria grau 4 (síndrome nefrótica) foi observada em até 1,4% dos pacientes tratados. A proteinúria observada nos estudos clínicos com **Avastin**[®] não foi associada à disfunção renal e raramente exigiu interrupção permanente do tratamento com **Avastin**[®].

Os pacientes com histórico de hipertensão podem apresentar risco aumentado para desenvolvimento de proteinúria, quando tratados com **Avastin**[®]. Existem evidências sugerindo que proteinúria grau 1 pode estar relacionada à dose de **Avastin**[®]. Recomenda-se efetuar um exame de proteinúria antes do início da terapia com **Avastin**[®]. Na maioria dos estudos clínicos, níveis proteicos na urina ≥ 2 g/24h levaram à interrupção de **Avastin**[®] até a recuperação dos níveis para < 2 g/24h.

Reações de hipersensibilidade e à infusão

Em alguns estudos clínicos, reações anafiláticas e do tipo anafilatoide foram notificadas mais frequentemente em pacientes tratados com **Avastin**[®] em combinação com quimioterapia que apenas com quimioterapia. A incidência dessas reações, em alguns estudos clínicos de **Avastin**[®], é comum (de até 5% em pacientes tratados com bevacizumabe).

Insuficiência ovariana / fertilidade

A incidência de novos casos de insuficiência ovariana, definida como amenorreia por três ou mais meses, nível de FSH ≥ 30 mIU/mL e teste β -HCG de gravidez negativo, foi avaliado. Novos casos de insuficiência ovariana foram relatados mais frequentemente em pacientes que receberam bevacizumabe. Após a descontinuação do tratamento com bevacizumabe, a função ovariana foi recuperada na maioria das mulheres. Os efeitos de longa duração do tratamento com bevacizumabe na fertilidade feminina são desconhecidos.

Pacientes idosos

Em estudos clínicos randomizados, a idade acima de 65 anos foi associada a risco aumentado para desenvolvimento de eventos tromboembólicos arteriais, incluindo acidentes cerebrovasculares, ataques isquêmicos transitórios e infarto do miocárdio, em comparação com os pacientes com idade ≤ 65 anos, quando

tratados com **Avastin**[®] (vide item “*Advertências e precauções*”). Outras reações com maior frequência em pacientes acima de 65 anos foram: leucopenia e trombocitopenia graus 3 – 4, neutropenia, diarreia, náusea, cefaleia e fadiga em todos os graus.

A partir de um estudo clínico com pacientes com câncer colorretal metastático (estudo AVF2107), não se observou aumento na incidência de outros eventos relacionados a **Avastin**[®], incluindo perfuração gastrointestinal, complicações na cicatrização de feridas, insuficiência cardíaca congestiva e hemorragia em pacientes idosos (> 65 anos) que receberam **Avastin**[®], em comparação aos pacientes com idade ≤ 65 anos também tratados com **Avastin**[®].

Alterações laboratoriais

Neutropenia, leucopenia e presença de proteinúria podem estar associadas ao tratamento com **Avastin**[®].

De acordo com estudos clínicos, as seguintes alterações laboratoriais graus 3 e 4 foram observadas com incidência aumentada (≥ 2%) nos pacientes tratados com **Avastin**[®], em comparação àqueles nos grupos controle: hiperglicemia, hemoglobina diminuída, hipocalcemia, hiponatremia, contagem diminuída de células brancas do sangue, tempo aumentado da protrombina e razão normalizada.

Experiência pós-comercialização

Tabela 12. Reações adversas observadas no acompanhamento pós-comercialização

Classe de sistema orgânico	Reações (frequência ¹)
Desordens genéticas, familiares e congênitas	Foram reportados casos de anormalidades fetais em mulheres tratadas com bevacizumabe isolado ou em combinação com quimioterápicos embriotóxicos já conhecidos (vide item “ <i>Contraindicações</i> ”).
Distúrbios do sistema nervoso	– Encefalopatia hipertensiva (muito rara**) (vide itens “ <i>Advertências e precauções</i> ” e “ <i>Reações adversas</i> ”); – Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível (rara***) (vide item “ <i>Advertências e precauções</i> ”).
Distúrbios vasculares	– Microangiopatia trombótica renal clinicamente manifestada como proteinúria (frequência desconhecida) (vide itens “ <i>Advertências e precauções</i> ” e “ <i>Reações adversas</i> ”).
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	– Perfuração do septo nasal (frequência desconhecida); – hipertensão pulmonar (frequência desconhecida); – disfonia (comum****).
Distúrbios gastrointestinais	– Úlcera gastrointestinal (frequência desconhecida).
Distúrbios hepatobiliares	– Perfuração de vesícula biliar (frequência desconhecida).
Distúrbios do sistema imunológico	– Hipersensibilidade, reações à infusão (frequência desconhecida), com as seguintes possíveis manifestações: dispneia / dificuldade respiratória, rubor / vermelhidão / exantema, hipotensão ou hipertensão, dessaturação de oxigênio, dor torácica, calafrios e náuseas / vômitos.
Distúrbios oculares (relatos provenientes de uso intravítreo não aprovado)	– Endoftalmite estéril e infecciosa ⁴ (alguns casos levando à cegueira permanente) (frequência desconhecida), inflamações intraoculares ^{1,5} (alguns casos levando à cegueira permanente), tais como endoftalmite estéril, uveíte e vitreíte, descolamento de retina (frequência desconhecida), ruptura do epitélio pigmentado da retina (frequência desconhecida), aumento da pressão intraocular (frequência desconhecida), hemorragia intraocular, tais como

	<p>hemorragia vítrea ou retiniana (frequência desconhecida), hemorragia conjuntival (frequência desconhecida).</p> <p>A análise combinada de dados observacionais¹ do uso intraocular, não aprovado, de Avastin[®] comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de inflamação intraocular para Avastin[®] (Razão de risco ajustada:1,82;99% IC: 1,20; 2,76) (Incidência 0,46 evento/100 pacientes/ano, comparado com 0,26 evento/100 pacientes/ano) assim como aumento do risco para cirurgia da catarata (Razão de risco ajustada:1,11; 99% IC: 1,01; 1,23) (incidência 6,33 eventos/ 100 pacientes/ano, comparado com 5,64 eventos/100 pacientes/ano).</p> <p>Vários métodos não validados de administração⁵, armazenamento e manuseio de Avastin[®] levaram a eventos adversos oculares graves em pacientes, incluindo endoftalmite infecciosa e outras condições inflamatórias oculares, algumas levando à cegueira.</p>
Eventos sistêmicos (relatados com o uso intravítreo não aprovado)	<p>A análise combinada de dados observacionais¹ do uso intraocular, não aprovado, de Avastin[®] comparado ao uso de terapias aprovadas em pacientes com degeneração macular exsudativa relacionada à idade demonstrou aumento do risco de derrame hemorrágico para Avastin[®] (Razão de risco ajustada:1,57; 99% IC: 1,04; 2,37) (Incidência 0,41 evento/100 pacientes/ano, comparado com 0,26 evento/100 pacientes/ano), assim como aumento do risco mortalidade global³ (Razão de risco ajustada:1,11; 99% IC: 1,01; 1,23) (incidência 6,03 eventos/ 100 pacientes/ano, comparado com 5,51 eventos/100 pacientes/ano). Um segundo estudo observacional detectou resultados semelhantes para todos os casos de mortalidade². Em um estudo clínico controlado, randomizado, comparando o uso, não aprovado, de Avastin[®] em pacientes com degeneração macular exsudativa³ com tratamentos aprovados foi reportado aumento do risco de eventos adversos sistêmicos sérios com Avastin[®], maioria dos quais resultou em hospitalização (razão de risco ajustada 1,29; 95% IC: 1,01;1,66) (Incidência 24,1%, comparador 19,0%).</p>
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Casos de osteonecrose de mandíbula têm sido observados em pacientes tratados com Avastin [®] , principalmente em associação com o uso prévio ou concomitante de bisfosfonatos.
	Casos de osteonecrose em outros locais além da mandíbula têm sido observados em pacientes pediátricos tratados com Avastin [®] (vide item “ <i>Advertências e precauções</i> ”) ⁶ .
Infecções e infestações	Fasciite necrosante, geralmente secundária a complicações na cicatrização, perfuração gastrointestinal ou formação de fístula (raro).

* Se especificada, a frequência foi obtida de dados de estudos clínicos.

¹ Gower et al. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration ARVO 2011, Poster 6644, Data on file.

² Curtis LH, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1273-1279.

³ CATT Research Group, Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 10.1056/NEJMoa1102673.

⁴ Em um caso, foi relatada extensão extraocular de infecção, que resultou em meningoencefalite.

⁵ Incluindo agrupamentos de eventos adversos oculares graves, levando à cegueira após administração intravenosa de um produto quimioterápico antineoplásico.

⁶ Osteonecrose, observada em população pediátrica em estudos clínicos não patrocinados pela empresa, foi identificada através de acompanhamento pós-comercialização e foi, portanto, incluída no item “Experiência pós-comercialização”, uma vez que nem os níveis de gravidade do CTC nem a taxa de relatos estavam disponíveis nos dados publicados.

** muito raro ($<1/10.000$)

*** raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)

**** comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A maior dose testada no ser humano (20 mg/kg de peso corpóreo, intravenosa, a cada duas semanas) foi associada com enxaqueca intensa em vários pacientes.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0637

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

Fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
ou Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Genentech Inc, South San Francisco, EUA
ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha
ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça

Embalado por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Kaiseraugst, Suíça
ou por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Registrado, importado e distribuído no Brasil por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289



www.roche.com.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/02/2015.



CDS 32.0_Prof

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
08/05/2013	0361524/13-3	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2010	822900/10-7	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	08/05/2013	- INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
23/05/2013	412098/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	412098/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2013	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
16/09/2013	0781312/13-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2013	0781312/13-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2013	- COMPOSIÇÃO - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
13/02/2014	0114419/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2014	0114419/14-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2014	- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
09/05/2014	0356330/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2014	0356330/14-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/05/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

25/06/2014	0501888/14-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2014	0338668/14-6	Alteração de Texto de Bula	28/05/2014	- RESULTADOS DE EFICÁCIA	VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
17/10/2014	0937069/14-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2014	0518240/14-9 0819781/12-4 0937069/14-2	Inclusão de local de fabricação do produto a granel Inclusão de local de fabricação do produto em sua embalagem primária Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/09/2014 22/09/2014 17/10/2014	Bula Profissional: - Características Farmacológicas - Contraindicações - Advertências e Precauções - Reações Adversas - Dizeres Legais Bula Paciente: - Quando não devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
16/12/2014	1127892/14-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/10/2011	909873/11-9	Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	08/12/2014	Bula Profissional: - Indicações - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de Usar Bula Paciente: - Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).
20/02/2015	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	Não disponível	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2015	Bula Profissional: - Advertências e Precauções - Reações Adversas Bula Paciente: - O que devo saber antes de usar este	VP/VPS	Caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg (16 mL).

							medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde