

# Bevax® Bevacizumab

Concentrado para solución para perfusión

Vía de administración: intravenosa

Venta bajo receta archivada  
INDUSTRIA ARGENTINA

## FÓRMULA

Cada vial de 4 ml contiene: 100 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: a,a-trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico diásico anhídrico, polisorbato 20, agua para inyección c.s.p. 4 ml.

Cada vial de 16 ml contiene: 400 mg de Bevacizumab (25 mg/ml). Excipientes: a,a-trehalosa dihidrato, fosfato sódico monobásico monohidratado, fosfato sódico diásico anhídrico, polisorbato 20, agua para inyección c.s.p. 16 ml.

Este medicamento es Libre de Gluten

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal. Código ATC: L01XC07.

## INDICACIONES

Cáncer colo-rectal metastásico

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

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Bevacizumab está indicado en combinación con pacitaxel para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.

Bevacizumab está indicado, en combinación con capcitabina, para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se consideró apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antracicinas. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antracicinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Bevacizumab en combinación con capcitabina.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNP) avanzado

Bevacizumab está indicado, para el tratamiento de 1º línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recidivante, de histología no escamosa, en combinación con quimioterapia basada en platino.

Bevacizumab está indicado en combinación con erlotinib, para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microscópico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

Bevacizumab está indicado como tratamiento de 1º línea pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2a.

Glioblastoma

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con glioblastoma (grado IV de OMS), recidivados tras terapia previa con temozolamida.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Bevacizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado como tratamiento de 1º línea en mujeres adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario (Estudios FIGO IIIB, IIC, y IV).

Bevacizumab está indicado luego de la 1º recaída, en combinación con carboplatino y gemcitabina, en pacientes con cáncer avanzado de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario, siempre que sean pacientes sensibles al platino y no hayan recibido otros inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF).

Bevacizumab está indicado en pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio, o carcinoma peritoneal primario recurrente, platino resistente, que no hayan recibido más de dos regímenes previos de quimioterapia ni tratamiento anterior con Bevacizumab u otros inhibidores de VEGF o agentes dirigidos frente a receptores VEGF, en este caso Bevacizumab está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico

Bevacizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma persistente, recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o bien paclitaxel y topotecán.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado del tipo IgG1 que se une e inhibe al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) impidiendo su interacción con su receptor (VEGFR) en la superficie de células endoteliales. Los receptores con los que habitualmente interacciona VEGF son Flt-1 (VEGFR-1) y KDR. La interacción del VEGF con su receptor induce la proliferación endotelial y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). En tejidos normales habría poca expresión de VEGF, pero una significativa regulación positiva en la vascularización de algunos tumores, la neutralización de VEGF se piensa que inhibe el crecimiento tumoral e impide las metástasis. La administración de Bevacizumab produce regresión de la vascularización tumoral, normalizando la vascularización tumoral residual e inhibiendo la neuvascularización del tumor, inhibiendo consecuentemente el crecimiento y progresión tumoral.

Bevacizumab se produce en una línea celular de ovario de hamster chino (CHO). Esta línea celular está genéticamente diseñada para expresar y secretar en el cultivo celular una molécula con la estructura, los atributos fisiquímicos y biológicos adecuados.

## PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce regresión de la vascularización tumoral, normalización de la misma e inhibición de la neuvascularización del tumor, inhibiendo consecuentemente el crecimiento y progresión tumoral.

FARMACOCINÉTICA:

La evidencia farmacocinética sobre el comportamiento de Bevacizumab proviene de pacientes con tumores sólidos a los que se les administró Bevacizumab en infusión intravenosa, a un ritmo de infusión variable según tolerabilidad (partiendo de una administración inicial con una duración de 90 minutos). La farmacocinética fue lineal en dosis de 1 a 10 mg/kg.

Como otros anticuerpos demuestran un modelo bicompartimental, con clearance lento, volumen de distribución limitado del compartimento central y prolongada vida media de eliminación. Esto asegura niveles plasmáticos terapéuticos de Bevacizumab estable, con amplio rango de esquema de administración (como 2 o 3 semanas).

Distribución: el valor medio de volumen central es de 2,73 litros para mujeres y 3,28 litros para hombres, valores en rango para otros IgG y anticuerpos monoclonales. Cuando se administró Bevacizumab con otros antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 litros para mujeres y 2,35 litros para hombres. Tras corregir en función al peso corporal, los hombres tuvieron un 20% más de Vc que las mujeres.

Biotransformación: el metabolismo y la eliminación de Bevacizumab son similares a los de IgG endógena, que no se une al VEGF, es decir, el mecanismo principal no es hepático o renal, sino que se produce básicamente por vía proteolítica en todo el organismo, incluso en células endoteliales. La unión al receptor Fc neonatal, protege a la IgG del metabolismo celular, lo que prolonga la semivida de eliminación terminal.

Eliminación: en dosis de 1,5 a 10 mg/kg/semana la farmacocinética es lineal y el clearance es 0,188 y 0,220 l/día para pacientes femeninos y masculinos respectivamente. Luego de corregir en función al peso corporal los hombres tienen el clearance más alto que las mujeres. Según el modelo bicompartimental la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para hombre medio.

La albúmina baja o la alta carga tumoral pueden acelerar la eliminación de Bevacizumab entre 30 y 7% respectivamente.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad: no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de Bevacizumab en relación con la edad. Si bien en niños, los datos son más limitados, la información disponible sugiere clearance comparable.

Insuficiencia renal o hepática: dado que los riñones, ni el hígado son un órgano principal en su metabolismo o excreción no fueron realizados ensayos para determinar la farmacocinética de Bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal ni hepática.

## POSOLOGÍA/DOSEIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis necesaria de Bevacizumab depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5 mg, 7,5 mg, 10 mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bimensual o trimesanal. El número de infusiones va a depender de cómo está respondiendo el paciente al tratamiento (ver Posología). Bevacizumab es una solución que debe prepararse para su administración. (Ver Modo de Preparación). La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad. (Ver Modo de Administración).

## POSOLOGÍA

Cáncer de colon o recto metastásico

Dosis sugerida de Bevacizumab\* en pacientes adultos con cáncer colo-rectal: 5 o 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

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



## Cáncer de mama metastásico

Dosis de Bevacizumab\* recomendada: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNP)

Dosis de Bevacizumab\* recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con Bevacizumab hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico

Dosis recomendada de Bevacizumab\*: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS)

Dosis recomendada de Bevacizumab\*: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario

Tratamiento de 1º línea: la dosis recomendada de Bevacizumab\* es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevacizumab\* hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cisplatino, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecán (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra Bevacizumab con topotecán (dado de 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevacizumab\*.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: dosis recomendada de Bevacizumab\* es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y cis

