



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BEVACIZUMAB
AVASTIN 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
INTRAVENOSA PB.1064.

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos. Inhibidores de VEGF/VEGFR (factor de crecimiento endotelial vascular).

Código ATC: L01FG01.

3.1. Farmacodinamia

El bevacizumab es un anticuerpo IgG₁ monoclonal humanizado con actividad antineoplásica. Se une y neutraliza al factor de crecimiento endotelial vascular, evitando con ello la interacción de éste con sus receptores (Flt-1 y KDR) en la superficie de las células endoteliales. Se postula que dicha acción conduce a la inhibición del proceso de vascularización de tumores y, en consecuencia, de su crecimiento y eventual progresión metastásica.

3.2. Farmacocinética

La experiencia clínica muestra que en pacientes que recibieron de 1 a 20 mg/kg IV de bevacizumab cada 1, 2 o 3 semanas, la farmacocinética es lineal y el tiempo para alcanzar más de 90% de su concentración en el estado estable es de 84 días. La tasa de acumulación tras una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas es 2,8.

Exhibe un volumen de distribución promedio de 2,9 L.

Similar a las IgG endógenas, el metabolismo del bevacizumab ocurre por catabolismo proteolítico en todo el organismo, incluidas las células endoteliales, y su eliminación no involucra a los sistemas hepático y renal.

Su vida media de eliminación terminal en adultos es de 20 días.

La farmacocinética no varía con la edad de los pacientes. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido a que ni el hígado ni los riñones son órganos importantes para el metabolismo y la excreción del bevacizumab.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad y mutagenicidad del bevacizumab.

Los ensayos de reproducción en conejos hembras gestantes expuestas a dosis de bevacizumab equivalentes a 1 - 10 veces la dosis terapéutica recomendada en humanos (DTRH) mostraron una incidencia elevada de reabsorción fetal, peso fetal reducido y teratogenicidad (malformaciones esqueléticas).

Aunque no se han estudiado sus efectos sobre la fertilidad, los ensayos de toxicidad en monos hembras con dosis de bevacizumab 0,4 - 20 veces superiores a la DTRH reportaron inhibición del desarrollo folicular, ausencia de cuerpo lúteo y reducciones dosis-dependientes del peso ovárico y uterino, de la proliferación endometrial y del número de ciclos menstruales.

4. INDICACIONES

En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico.

En combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico.

En combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico de células no escamosas avanzado, metastásico o recidivante.

En combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Las dosis que se señalan a continuación son de administración IV mediante infusión lenta y aplica sólo a pacientes adultos.

Carcinoma colorrectal metastásico, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas: 5 o 10 mg/kg cada 2 semanas.

Carcinoma de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2a: 10 mg/kg cada 2 semanas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Cáncer pulmonar no microcítico de células no escamosas avanzado, metastásico o recidivante, en combinación con quimioterapia basada en platino: 7,5 o 15 mg/kg cada 3 semanas.

Cáncer de mama metastásico, en combinación con paclitaxel: 10 mg/kg cada 2 semanas o 15 mg/kg cada 3 semanas.

5.2. Dosis máxima

No aplicable.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Bevacizumab 400 mg/16 mL o 100 mg/4 mL - solución para infusión IV

Diluir la dosis de bevacizumab que corresponda (según el peso del paciente) en solución de cloruro de sodio al 0,9% hasta un volumen final de 100 mL.

NO USAR SOLUCIÓN DE DEXTROSA COMO DILUENTE.

Administrar mediante infusión IV en 90 minutos.

Si la infusión resulta bien tolerada por el paciente, administrar la segunda (cuando corresponda) en un lapso de 60 minutos. Y si esta segunda infusión se tolera igualmente bien, administrar todas las subsiguientes en 30 minutos.

NO ADMINISTRAR MEDIANTE INYECCIÓN IV RÁPIDA O EN BOLO.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones que se indican a continuación corresponden a reportes de estudios clínicos y notificaciones post-comercialización con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en pacientes con distintos tipos de cáncer.

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$):
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$):
- Muy raras ($< 1/10.000$):
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, reacciones a la infusión (hipertensión, crisis hipertensiva asociada a trastornos neurológicos, desaturación de oxígeno, sibilancias, hipersensibilidad de grado 3, dolor de pecho, cefalea, rigidez y diaforesis).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Anorexia, pérdida de peso, hipomagnesemia, hiponatremia.

Frecuentes: Deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea, neuropatía sensorial periférica, disartria.

Frecuentes: Somnolencia, letargia, síncope, accidente cerebrovascular.

Raras: Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Epífora (lagrimeo).

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: Hipertensión, tromboembolismo (venoso).

Frecuentes: Insuficiencia cardíaca, taquicardia supraventricular, tromboembolismo (arterial), hemorragia, trombosis venosa profunda.

Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal, disecciones arteriales, aneurisma.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos, disnea, rinitis, epistaxis.

Frecuentes: Disfonía, hipoxia, hemoptisis, hemorragia pulmonar, embolismo pulmonar.

Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Disgeusia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis, estreñimiento, diarrea, hemorragia rectal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuentes: Perforación gastrointestinal, íleo, obstrucción intestinal, proctalgia, fístula recto-vaginal.

Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Piel seca, decoloración de la piel, complicaciones en la cicatrización de heridas, dermatitis exfoliativa.

Frecuentes: Celulitis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

Trastornos musculoesqueléticos

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia.

Frecuentes: Debilidad muscular, dolor de espalda, fístula.

Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular y no mandibular.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Proteinuria.

Frecuentes: Infección del tracto urinario.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: Falla ovárica.

Frecuentes: Dolor pélvico.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, fatiga, fiebre, dolor, paroniquia, inflamación de mucosas.

Frecuentes: Sepsis, abscesos.

Raras: Fascitis necrotizante.

Frecuencia no conocida: Anomalías fetales.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: www.inhrr.gob.ve.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La combinación de bevacizumab y sunitinib en pacientes con carcinoma de células renales metastásico se ha asociado a una incidencia elevada de anemia hemolítica



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

microangiopática, hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos.

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico o cáncer de mama metastásico que reciben bevacizumab en combinación con terapia basada en platino o taxanos se han reportado incrementos en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril e infección con o sin neutropenia grave (incluyendo fatalidades).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de bevacizumab se ha descrito una incidencia de 0,3 - 3% de perforación gastrointestinal, en algunos casos fatal, que se manifiesta usualmente durante los primeros 50 días del tratamiento y cursa en su fase inicial con dolor abdominal, náuseas, vómito, constipación y fiebre. La perforación puede complicarse por abscesos intra-abdominales, formación de fístulas y/o la necesidad de una ostomía de desvío. En pacientes que presenten perforación se debe suspender el producto de manera definitiva.

Debido al potencial del bevacizumab para causar trastornos de cicatrización, se recomienda no usar el producto durante, al menos, los 28 días previos a una cirugía electiva, ni iniciar un tratamiento con el mismo antes de transcurridos los 28 días siguientes a una cirugía mayor.

En pacientes tratados con bevacizumab se han reportado casos graves y ocasionalmente fatales de hemorragia que incluyen hemoptisis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hemorragia del sistema nervioso central, epistaxis y sangrado vaginal. Por ello, se debe evitar su uso en pacientes con historia reciente de hemoptisis y suspender su administración ante la evidencia de un cuadro hemorrágico importante.

Durante la administración del producto se debe prestar especial atención a la posibilidad de reacciones a la infusión IV (como: hipertensión, crisis hipertensiva asociada a trastornos neurológicos, desaturación de oxígeno, sibilancias, hipersensibilidad de grado 3, dolor de pecho, cefalea, rigidez y/o diaforesis) y, de presentarse manifestaciones severas en tal sentido, detener la infusión y aplicar las medidas terapéuticas apropiadas

Como el bevacizumab puede causar hipertensión (o agravarla si ya existía), durante el tratamiento se debe vigilar periódicamente la presión arterial. En pacientes con



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

hipertensión severa de difícil control, o que desarrollen crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva, se debe discontinuar el uso.

En pacientes que durante el tratamiento presenten eventos tromboembólicos arteriales o venosos, incluyendo embolismo pulmonar, se debe discontinuar el bevacizumab.

Durante el tratamiento con bevacizumab se deben vigilar con frecuencia los niveles de proteína en orina. En pacientes con proteinuria ≥ 2 g/24 horas o que desarrollen síndrome nefrótico se debe discontinuar el uso.

En algunas pacientes el bevacizumab podría afectar la función ovárica y causar infertilidad. Por lo tanto, previo al inicio de un tratamiento en mujeres en edad reproductiva se les debe informar dicho riesgo.

Debido al potencial feto-tóxico del bevacizumab, antes de iniciar un tratamiento en mujeres fértiles y vida sexual activa se debe descartar la posibilidad de un embarazo inadvertido. En tales pacientes se recomienda el uso de métodos o medidas anticonceptivas adecuadas y efectivas durante toda la terapia y mantenerlas por hasta 6 meses después de finalizada ésta.

Con el uso de bevacizumab se han reportado casos raros de pacientes con manifestaciones consistentes con un síndrome de encefalopatía posterior reversible que incluyen: cefalea, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión, y que pueden presentarse hasta 1 año después de iniciado el tratamiento. Por lo general las reacciones revierten a los pocos días de suspendido el producto, pero en algunos casos podrían persistir secuelas neurológicas.

En pacientes que reciben bevacizumab se han notificado casos aislados de fascitis necrotizante, incluyendo muertes, por lo general subsecuentes a complicaciones en la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o la formación de fístulas. Si se presenta la fascitis necrotizante, se debe suspender el tratamiento.

Debido al riesgo de osteonecrosis mandibular asociado al uso de agentes antiangiogénicos como el bevacizumab, durante el tratamiento se deben evitar en lo posible los procedimientos quirúrgicos dentoalveolares y el uso concomitante por vía IV de medicamentos con el mismo riesgo potencial de osteonecrosis, como los bifosfonatos.

En pacientes que durante el tratamiento desarrollen insuficiencia cardíaca se debe discontinuar el bevacizumab.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dado que en los ensayos clínicos con bevacizumab se ha observado una mayor incidencia de efectos adversos en pacientes mayores de 65 años que en los de menor edad, se recomienda extremar las precauciones al usar en ellos el producto.

La eficacia y seguridad del bevacizumab en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Dado que en los ensayos experimentales con bevacizumab hubo evidencias de toxicidad embrio-fetal y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas, se debe evitar su uso durante la gestación o cuando se sospeche su existencia. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el bevacizumab se excreta en la leche materna, ni se dispone de evidencia clínica de su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al bevacizumab o a los excipientes del producto.
Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No existe información disponible relativa a sobredosis de bevacizumab. Con la dosis más alta probada en humanos (20 mg/kg IV cada 2 semanas) sólo se reportaron casos de migraña severa.

10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antes de usar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Julio de 2025