

ZUTRAB® BEVACIZUMAB 25 mg/ml Concentrado para solución para infusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTATIVA
Cada vial de ZUTRAB® de 4 ml contiene:
Bevacizumab.....100 mg
Excipientes: α,α-trehalosa dihidrato 240 mg, Fosfato sódico monobásico monohidratado 23,2 mg, Fosfato sódico dibásico anhidro 4,8 mg, Polisorbato 20 1,6 mg, Agua para inyectables c.s.p 4 ml
Cada vial de ZUTRAB® de 16 ml contiene:
Becavizumab.....400 mg
Excipientes: α,α-trehalosa dihidrato 960 mg, Fosfato sódico monobásico monohidratado 92,8 mg, Fosfato sódico dibásico anhidro 19,2 mg, Polisorbato 20 6,4 mg, Agua para inyectables c.s.p 16 ml.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Infusión endovenosa

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.
Código ATC: L01XC07

INDICACIONES
Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRM)
ZUTRAB® está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto.

Cáncer de mama metastásico (CMm)
ZUTRAB® está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estado del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas.
ZUTRAB® está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico, en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas. Los pacientes que hayan recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con ZUTRAB® en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estado del HER2, véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)
ZUTRAB® está indicado, asociado con quimioterapia basada en platino, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, a excepción de los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.
ZUTRAB® está indicado, en combinación con erlotinib, para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no reseccable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas).

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)
ZUTRAB® está indicado en combinación con interferón alfa-2a para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.
Glioblastoma (Grado IV según la OMS)
ZUTRAB® está indicado como monoterapia en el tratamiento de pacientes con recidiva de glioblastoma (Grado IV según la OMS) después de una terapia anterior con temozolomida.
Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario
ZUTRAB® está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con cáncer avanzado (estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia [FIGO] IIB, IIC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario.
ZUTRAB® está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial, carcinoma de trompa de Falopio o carcinoma peritoneal primario sensible al platino después de la primera recaída, que no hayan recibido tratamiento previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF.
ZUTRAB® está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán, o doxorribicina liposomal pegilada para el tratamiento de 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 previo con bevacizumab, otros inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o agentes dirigidos frente a receptores VEGF. Véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas.

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN
General
El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.
ZUTRAB® debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

POSOLOGÍA
Carcinoma metastásico de colon o de recto (CCRM)
Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino
ZUTRAB® está indicado en combinación con quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de ZUTRAB® en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.
La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.
Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de mama metastásico (CMm)
La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrada como infusión intravenosa.
Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.
Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)
Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino
ZUTRAB® se administra en combinación con quimioterapia basada en platino hasta 6 ciclos de tratamiento, seguido de ZUTRAB® en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.
La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.
Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario
ZUTRAB® está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de pacientes adultas con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
ZUTRAB® se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste 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 una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vascularización residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, impidiendo así el crecimiento del tumor.
Efectos farmacodinámicos
La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (nude) xenotransplantados (modelos experimentales de cáncer) generó una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo colon, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular.
Propiedades farmacocinéticas
Los datos farmacocinéticos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos de grado I, se administró bevacizumab en infusión IV. El ritmo de infusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg.

Como se observó con otros anticuerpos, los datos farmacocinéticos de bevacizumab son descriptos por un modelo de dos compartimientos. En términos generales, en todos los ensayos clínicos, la disposición de bevacizumab estaba caracterizada por un clearance lento, un volumen de distribución limitado del compartimento central (Vc), y una vida media de eliminación prolongada. Estos parámetros aseguran la presencia de niveles plasmáticos terapéuticos de bevacizumab estables, con un amplio rango de esquemas de administración (tales como, una vez cada 2 o cada 3 semanas).

En un metaanálisis farmacocinético poblacional no se detectaron diferencias significativas en la farmacocinética de bevacizumab con respecto a la raza cuando se tiene en consideración el peso corporal o en relación con la edad (ninguna correlación entre el clearance de bevacizumab y la edad de los pacientes [la mediana de la edad fue de 59 años, y los percentilos 5 y 95 de 37 y 76 años, respectivamente]).

Distribución
El valor medio del volumen central (Vc) fue de 2,73 litros para mujeres y de 3,28 litros para hombres, los cuales están en el rango descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen periférico (Vp) fue de 1,69 litros para mujeres y de 2,35 litros para hombres. Después de la corrección en función del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor Vc (+ 20%) que las mujeres.

Biotransformación
La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, después de la administración de una dosis única IV de 1251-bevacizumab indicó que su perfil metabólico era similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La unión al receptor FcRn protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada vida media de eliminación terminal.

Eliminación
La farmacocinética de bevacizumab es lineal en dosis que oscilan entre los 1,5 y 10 mg/kg/semana. El valor del clearance es, por término medio, igual a 0,188 y 0,220 l/día para pacientes mujeres y hombres, respectivamente. Después de la corrección en función del peso corporal, los hombres tenían el clearance de bevacizumab más alto (+17%) que las mujeres. Según el modelo bicompartimental, la vida media de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y de 20 días para un paciente masculino medio.

Bajos valores de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El clearance de bevacizumab fue aproximadamente un 30% más rápido en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en aquellos con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral.

Farmacocinética en poblaciones especiales
Se analizó la farmacocinética poblacional para determinar los efectos de las características demográficas. Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad.

Pacientes pediátricos
La farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos resultantes sugieren que el volumen de distribución y el clearance de bevacizumab son comparables a los obtenidos en adultos con tumores sólidos.

Pacientes con insuficiencia renal
No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal, ya que el riñón no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab.

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

Datos sobre seguridad
En estudios de hasta 26 semanas de duración realizados con macacos (monos cynomolgus) se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartilagos de crecimiento abiertos, en concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los seres humanos. En conejos, se comprobó que bevacizumab inhibe la cicatrización en dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.
No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab.

No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina, ya que en estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en animales, se registró una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y un descenso asociado del peso de ovarios y útero, así como una reducción en el número de ciclos menstruales.

Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Entre los efectos descritos se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resorciones fetales y de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y esqueléticas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se verificaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en seres humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. Información sobre malformaciones fetales observadas se proporciona en Precauciones y advertencias; Fertilidad, embarazo y lactancia; y en Reacciones adversas.

Glioblastoma (Grado IV según la OMS)
La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas como infusión intravenosa. Los datos existentes no avalan la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

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

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio o peritoneal primario
Tratamiento de primera línea
ZUTRAB® se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de bevacizumab en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.
La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas como infusión intravenosa.

Tratamiento de la enfermedad recurrente platino sensible
ZUTRAB® se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento seguido de un uso continuado de ZUTRAB® en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.
La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente platino resistente
ZUTRAB® se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: erlitaxel, topotecán (administrado semanalmente) o doxorribicina liposomal pegilada.

La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 10 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Cuando ZUTRAB® se asocia con topotecán (administrado en los días 1 -5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de ZUTRAB® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se aconseja continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas).

Cáncer de cuello uterino
ZUTRAB® se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes quimioterápicos: paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o paclitaxel y topotecán. La dosis recomendada de ZUTRAB® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas).

Poblaciones especiales
Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. ZUTRAB® no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Bevacizumab no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones aprobadas. Los datos actualmente disponibles se incluyen en “Reacciones adversas; Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas y Datos preclínicos sobre seguridad”, sin embargo, no se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento con ZUTRAB® no se debe utilizar en niños de 3 a 18 años con glioma de alto grado recurrente o progresivo por motivos de eficacia (véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacodinámicas, Población pediátrica).

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en “Precauciones y advertencias”.

Empleo en ancianos
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.
Pacientes con insuficiencia renal
No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal (véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática (véase Propiedades farmacológicas – Propiedades farmacocinéticas).

MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial debe administrarse en infusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera infusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la infusión de 60 minutos, todas las infusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en infusión intravenosa rápida ni en bolo.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento
Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, véase Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Las infusiones de ZUTRAB® no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa, (véase Observaciones particulares; Incompatibilidades). Este medicamento no debe mezclarse con otros fármacos, excepto los mencionados en el ítem “Observaciones particulares; Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”

CONTRAINDICACIONES

• Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.
• Hipersensibilidad a los productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
• Embarazo (véase Precauciones y advertencias – Fertilidad, embarazo y lactancia).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.

Perforaciones gastrointestinales y fistulas (véase Reacciones adversas)
Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con ZUTRAB®. En aquellos con carcinoma metastásico de colon o de recto, el proceso inflamatorio intraabdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación gastrointestinal en pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino tratadas con ZUTRAB® y todas las pacientes con perforación gastrointestinal tenían antecedentes de radiación previa. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento en quienes desarrollen una perforación gastrointestinal.

Fistulas gastrointestinales-vaginales
Las pacientes con carcinoma persistente, recurrente y metastásico del cuello uterino tratadas con ZUTRAB® pueden tener un mayor riesgo de fistulas entre la vagina y cualquier parte del tracto gastrointestinal (fistulas GI-vaginales) (véase Reacciones adversas). La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fistula GI-vaginal y todas las pacientes con fistula GI-vaginal han sido tratadas con radiación previa. La recurrencia del cáncer en la zona previamente irradiada es un importante factor de riesgo adicional para el desarrollo de fistulas GI-vaginales.

Fistulas no gastrointestinales (véase Reacciones adversas)
Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fistulas durante el tratamiento con ZUTRAB®. En pacientes con fistula traqueoesofágica (TE) o con cualquier fistula de grado 4 ([US National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria (NCI-CTCAE), versión 3.0]) se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con ZUTRAB®. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de ZUTRAB® en pacientes con otro tipo de fistulas. En aquellos casos de fistula interna que no se presente en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con ZUTRAB®.
Complicaciones en la cicatrización (véase Reacciones adversas)
ZUTRAB® puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. Se han reportado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo las relacionadas con el cierre de una anastomosis, con deslencace fatal. No debe iniciarse la terapia por lo menos durante los 28 días siguientes a una

intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpirá la administración de ZUTRAB® en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado en forma total. Debe aplazarse la terapia cuando se vayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas.

En pacientes tratados con ZUTRAB® rara vez se ha reportado fascitis necrotizante, incluyendo casos fatales; por lo general, en forma secundaria a heridas por complicaciones en la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula. Debe interrumpirse el tratamiento con ZUTRAB® en pacientes que desarrollen fascitis necrotizante e iniciarse inmediatamente la terapia adecuada (véase Reacciones adversas).

Hipersensibilidad (véase Reacciones adversas)
Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con ZUTRAB®. Los datos de seguridad clínica sugieren que es probable que esta incidencia sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con ZUTRAB®. No existe información del efecto de ZUTRAB® en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se estableizó satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En aquellos que recibían quimioterapia basada en cisplatino no se aconseja la utilización de diuréticos para tratar la hipertensión. El tratamiento con ZUTRAB® debe interrumpirse en forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con la medicación antihipertensiva, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (véase Reacciones adversas)

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con ZUTRAB® que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR), un trastorno neurológico raro que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferentemente por resonancia magnética. En los pacientes que desarrollen SEPR, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos, incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción de ZUTRAB®. No se conoce la seguridad de reanudar la terapia con ZUTRAB® en pacientes que hayan experimentado previamente el SEPR.

Proteinuria (véase Reacciones adversas)
Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con ZUTRAB®. Existen datos que sugieren que la proteinuria de todos los grados (NCI-CTCAE v. 3) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia. La proteinuria de grado I (síndrome nefrítico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen síndrome nefrítico (NCI-CTCAE v. 3).

Tromboembolismo arterial (véase Reacciones adversas)
En ensayos clínicos, la incidencia de reacciones de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs), fue mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia.

Los pacientes tratados con ZUTRAB® junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir reacciones tromboembolicas arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes con ZUTRAB®.

Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento de los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso (véase Reacciones adversas)

Los pacientes tratados con ZUTRAB® pueden tener un riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar. Las pacientes con carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino tratadas con ZUTRAB® en combinación con paclitaxel y cisplatino pueden tener un mayor riesgo de eventos de tromboembolismo venoso.

El tratamiento con ZUTRAB® se debe interrumpir en pacientes con reacciones tromboembólicas venosas, que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar (NCI-CTCAE v.3). Los pacientes con reacciones tromboembólicas de grado 3 requieren una monitorización rigurosa (NCI-CTCAE v. 3).

Hemorragia
Los pacientes tratados con ZUTRAB® tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente asociada con el tumor. Se debe interrumpir en forma permanente el tratamiento con ZUTRAB® en pacientes que desarrollen hemorragia de grados 3 ó 4 durante la terapia con bevacizumab (NCICTCAE v.3) (véase Reacciones adversas).

Sobre la base de las técnicas de imagen o de los signos y síntomas, los pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con Bevacizumab. Por lo tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (véase Reacciones adversas). Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC o interrumpir el tratamiento con ZUTRAB® en casos de hemorragia intracraneal.

No existe información sobre el perfil de seguridad de ZUTRAB® en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia con ZUTRAB®, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, en ellos se debe tener precaución antes de iniciar la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas de warfarina concomitantemente con Bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Hemorragia pulmonar/Hemoptisis
Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos
No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa-2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-429), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total), y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib
En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (MAHA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib 50 mg diario.
Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos
La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC tenía cáncer de mama metastásico y había recibido previamente tratamiento con antraciclinas, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tenía otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC. En los pacientes de un ensayo clínico tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antracina más bevacizumab en comparación con el que recibió sólo antraciclinas. Las reacciones de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en aquellos a los que se administró quimioterapia. Estos datos concuerdan con los resultados en pacientes tratados con ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antraciclinas (NCI-CTCAE v. 3) (véase Reacciones adversas).

Neutropenia e infecciones (véase Reacciones adversas)
En los pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielotóxica junto con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutro-

penia grave, neutropenia febril o infección asociada o no con neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia. Esta situación se ha comprobado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM, en CMm y en asociación con paclitaxel y topotecán en carcinoma persistente, recurrente o metastásico del cuello uterino.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión (véase Reacciones adversas)

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con los otros fármacos realizados de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, debe interrumpirse la infusión y administrarse los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesaria la premedicación en forma sistémica.

Osteonecrosis del maxilar (ONM) (véase Reacciones adversas)
Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con ZUTRAB®, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente ZUTRAB® y bisfosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo para ONM con ZUTRAB®. Los eventos fueron: pérdida permanente de la visión, tenosíntis clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con la medicación antihipertensiva, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Población pediátrica
ZUTRAB® no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos. En los informes publicados, se han observado casos de osteonecrosis en otros sitios diferentes de la mandíbula en pacientes menores de 18 años de edad expuestos a ZUTRAB®.

Trastornos oculares

Durante la etapa poscomercialización, se han notificado eventos adversos después del uso no registrado de Bevacizumab por vía intravítrea para el tratamiento de desórdenes oculares. Los eventos fueron: pérdida permanente de la visión, endoftalmítis (infecciosa y estéril), inflamación intracocular, desprendimiento de retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítreo o hemorragia retinal, partículas flotantes en el vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Insuficiencia ovárica/Fertilidad
ZUTRAB® puede afectar la fertilidad femenina (véanse Fertilidad, embarazo y lactancia; y Reacciones adversas). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con ZUTRAB® se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias de preservación de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ZUTRAB® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es desconocida. Sin embargo, se ha notificado somnolencia y síncope con el uso de ZUTRAB® (véase Reacciones adversas, Tabla 1). Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que estas manifestaciones desaparezcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo).

Embarazo
No existen ensayos clínicos con datos sobre el tratamiento con bevacizumab en mujeres embarazadas.

Los estudios de fertilidad en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones (véase Propiedades farmacológicas – Datos preclínicos sobre seguridad). Dado que se conoce que las IgGs atraviesan la placenta, se espera que ZUTRAB® inhiba la angiogénesis en el feto, y por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. En la etapa poscomercialización, se han observado casos de anomalías fetales en las mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con agentes quimioterápicos embriotóxicos conocidos (véase Reacciones adversas). ZUTRAB® está contraindicado durante el embarazo (véase Contraindicaciones).

Lactancia
Se desconoce si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (Propiedades farmacológicas – Datos preclínicos sobre seguridad), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante por lo menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de bevacizumab.

Fertilidad
Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (Propiedades farmacológicas – Datos preclínicos sobre seguridad). Un subestudio con mujeres premenopáusicas de un ensayo en Fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, después de discontinuar bevacizumab se reanuda la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

