

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Anzivi 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβακιζουμάμπης*.

Κάθε φιαλίδιο 4 ml περιέχει 100 mg μπεβακιζουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο 16 ml περιέχει 400 mg μπεβακιζουμάμπης.

Για την αραίωση και άλλες συστάσεις ως προς το χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6.

Η μπεβακιζουμάμπη* είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παράγεται με τεχνολογία DNA σε κύτταρα ωοθήκης Κινέζικων Κρικητών.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτού καφέ χρώματος υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Anzivi σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού.

Το Anzivi σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1

Το Anzivi σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στους οποίους η θεραπεία με άλλες επιλογές χημειοθεραπείας συμπεριλαμβανομένων των ταξανών ή των ανθρακυκλινών δεν θεωρείται κατάλληλη. Οι ασθενείς που έχουν λάβει σχήματα ταξανών και ανθρακυκλινών στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας εντός των τελευταίων 12 μηνών θα πρέπει να αποκλείονται από τη θεραπεία με Anzivi σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του (HER2), παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

Το Anzivi σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για την πρώτη γραμμής θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με μη χειρουργήσιμο προχωρημένο, μεταστατικό, ή υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκτός από επικρατούσα ιστολογία εκ πλακώδους επιθηλίου.

Το Anzivi σε συνδυασμό με ερλοτινίμη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό

καρκίνο του πνεύμονα με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Ανζιβί σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α ενδείκνυται για την πρώτης γραμμής θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο νεφρών.

Το Ανζιβί σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη ενδείκνυται για την αρχική θεραπεία (Front-Line) σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο (σταδίων III B, III C και IV κατά τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής FIGO) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Ανζιβί σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη ή σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με πρώτη υποτροπή πλατινο-ευαίσθητου επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, καρκίνου των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτοναίου, οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF.

Το Ανζιβί σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβική ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπή ανθεκτικού στην πλατίνα υποτροπιάζοντος επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, καρκίνου των ωαγωγών ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου, οι οποίες έχουν λάβει όχι περισσότερα από δύο προηγούμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα και οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Ανζιβί σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή, εναλλακτικά, με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία με πλατίνα, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του τραχήλου (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Το Ανζιβί πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού (mCRC)

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί που χορηγείται είναι είτε 5 mg/kg είτε 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μια φορά κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μια φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)

Θεραπεία πρώτης γραμμής του μη πλακώδους NSCLC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Το Ανζιβί χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μέχρι 6 κύκλους θεραπείας, η οποία ακολουθείται από μονοθεραπεία με Ανζιβί έως την εξέλιξη της νόσου.

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 7,5 mg/kg ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Το κλινικό όφελος στους ασθενείς με NSCLC έχει αποδειχθεί και με τις δύο δόσεις των 7,5 mg/kg και 15 mg/kg (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Θεραπεία πρώτης γραμμής του μη πλακώδους NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR σε συνδυασμό με ερλοτινίμη

Ο έλεγχος για τις μεταλλάξεις του EGFR θα πρέπει να διενεργείται πριν την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό Ανζιβί και ερλοτινίμη. Είναι σημαντικό να επιλεγεί μία καλά τεκμηριωμένη και επικυρωμένη μεθοδολογία προκειμένου να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ερλοτινίμη, είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη άπαξ κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία με Ανζιβί σε συνδυασμό με την ερλοτινίμη έως την εξέλιξη της νόσου.

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες της ερλοτινίμης για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης της ερλοτινίμης.

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός καρκίνος νεφρών (mRCC)

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών, ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου Αρχική θεραπεία (Front-Line)

Το Ανζιβί χορηγείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη για έως 6 κύκλους θεραπείας που ακολουθείται από συνεχή χρήση του Ανζιβί ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα 15 μηνών ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα, όποιο επέλθει νωρίτερα.

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Θεραπεία της ευαίσθητης στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου

Το Ανζιβί χορηγείται είτε σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη για 6 κύκλους και μέχρι 10 κύκλους είτε σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη για 6 κύκλους και μέχρι 8 κύκλους, που ακολουθείται από συνεχή χρήση του Ανζιβί ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 15 mg / kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Θεραπεία της ανθεκτικής στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου

Το Ανζιβί χορηγείται σε συνδυασμό με έναν από τους ακόλουθους παράγοντες - πακλιταξέλη, τοποτεκάνη (χορηγούμενη εβδομαδιαίως) ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη. Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση. Όταν το Ανζιβί χορηγείται σε συνδυασμό με τοποτεκάνη (χορηγούμενη στις ημέρες 1-5, κάθε 3 εβδομάδες), η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση. Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.1, μελέτη MO22224).

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Το Ανζιβί χορηγείται σε συνδυασμό με ένα από τα ακόλουθα χημειοθεραπευτικά σχήματα: πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

Η συνιστώμενη δόση του Ανζιβί είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μέχρι την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβακιζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της μπεβακιζουμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ενδείξεις για τη θεραπεία των καρκίνων του παχέος εντέρου, του ορθού, του μαστού, του πνεύμονα, των ωοθηκών, των σαλπίγγων, του περιτόνιου, του τραχήλου και του νεφρού.

Τρόπος χορήγησης

Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 90 λεπτών. Εάν η πρώτη έγχυση είναι καλά ανεκτή, η δεύτερη έγχυση μπορεί να χορηγηθεί σε διάστημα 60 λεπτών. Εάν η έγχυση διάρκειας 60 λεπτών είναι καλά ανεκτή, όλες οι επακόλουθες εγχύσεις μπορούν να χορηγούνται σε διάστημα 30 λεπτών.

Δεν θα πρέπει να χορηγείται με ταχεία ή bolus ενδοφλέβια ένεση.

Δεν συνιστάται η μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Εφόσον ενδείκνυται, η θεραπεία θα πρέπει είτε να διακοπεί οριστικά είτε να ανασταλεί προσωρινά σύμφωνα με όσα περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Οι εγχύσεις Ανζιβί δεν θα πρέπει να χορηγούνται ή να αναμειγνύονται με διαλύματα γλυκόζης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε προϊόντα κυττάρων ωοθήκης Κινέζικου Κρικητού ή άλλα ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ή εξανθρωποποιημένα αντισώματα.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γαστρεντερικές (ΓΕ) διατρήσεις και συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς μπορεί να βρίσκονται σε έναν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση γαστρεντερικής διάτρησης και διάτρηση της χοληδόχου κύστης όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη. Η ενδοκοιλιακή διαδικασία φλεγμονής μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για γαστρεντερικές διατρήσεις σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, επομένως, η θεραπεία αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Προηγηθείσα ακτινοβολία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη για τον εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και όλοι οι ασθενείς με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είχαν ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερική διάτρηση.

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

Οι ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με μπεβακιζουμάμπη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων μεταξύ του κόλπου και οποιουδήποτε σημείου της γαστρεντερικής οδού (εντεροκολπικά συρίγγια). Προηγηθείσα ακτινοβολία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση εντεροκολπικών συριγγίων και όλοι οι ασθενείς με εντεροκολπικά συρίγγια είχαν ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας. Η υποτροπή του καρκίνου εντός του πεδίου της προηγούμενης ακτινοβολίας είναι ένας πρόσθετος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση των εντεροκολπικών συριγγίων.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση συριγγίων όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη. Το Avzivi πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με ΤΑ (τραχειοοισοφαγικό) συρίγγιο ή οποιοδήποτε συρίγγιο Βαθμού 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE έκδοση 3.0)]. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη συνεχή χρήση της μπεβακιζουμάμπης σε ασθενείς με άλλα συρίγγια.

Σε περιστατικά εσωτερικού συριγγίου που δεν εκδηλώνονται στον γαστρεντερικό σωλήνα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με Avzivi.

Επιπλοκές επούλωσης τραύματος (βλ. παράγραφο 4.8)

Η μπεβακιζουμάμπη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη διαδικασία επούλωσης τραύματος. Έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές επούλωσης τραύματος, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών αναστόμωσης, με θανατηφόρα έκβαση. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά για τουλάχιστον 28 ημέρες μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση ή έως την πλήρη επούλωση του χειρουργικού τραύματος. Σε ασθενείς οι οποίοι εκδήλωσαν επιπλοκές επούλωσης τραύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται έως την πλήρη επούλωση του τραύματος. Η θεραπεία θα πρέπει να αναστέλλεται για προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση.

Νεκρωτική φλεγμονή περιτονίας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη. Η κατάσταση αυτή είναι συνήθως δευτεροπαθής σε επιπλοκές επούλωσης τραύματος, γαστρεντερική διάτρηση ή σχηματισμό συριγγίου. Η θεραπεία με Avzivi θα πρέπει να διακοπεί στους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν νεκρωτική φλεγμονή περιτονίας και θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας.

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8)

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση υπέρτασης σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακισουμάμπη. Τα κλινικά δεδομένα ασφάλειας υποδηλώνουν ότι η επίπτωση της υπέρτασης είναι πιθανό να είναι δόσοεξαρτώμενη. Προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με το Avzini. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της μπεβακισουμάμπης σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση κατά την έναρξη της θεραπείας.

Συνιστάται γενικά η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στις περισσότερες περιπτώσεις ο έλεγχος της υπέρτασης επιτεύχθηκε επαρκώς με τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής κατάλληλης για την περίπτωση κάθε ασθενούς. Η χρήση διουρητικών για τον έλεγχο της υπέρτασης δε συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικό σχήμα με σισπλατίνη. Το Avzini θα πρέπει να διακοπεί οριστικά, εφόσον η κλινικά σημαντική υπέρταση δε μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή, ή αν ο ασθενής εμφανίσει υπερτασική κρίση ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια.

Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.8)

Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακισουμάμπη οι οποίοι ανέπτυξαν σημεία και συμπτώματα τα οποία είναι συμβατά με το PRES, μία σπάνια νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί μεταξύ άλλων και με τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα: σπασμοί, κεφαλαλγία, αλλαγή της νοητικής κατάστασης, οπτική διαταραχή ή φλοιώδης τύφλωση, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES, συνιστάται η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου της υπέρτασης, παράλληλα με τη διακοπή του Avzini. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με μπεβακισουμάμπη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αναπτύξει PRES.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πρωτεϊνουρίας όταν λαμβάνουν θεραπεία με μπεβακισουμάμπη. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρωτεϊνουρία όλων των Βαθμών US National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE έκδοση 3.0] μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Συνιστάται παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας με ανάλυση ούρων με δοκιμαστική ταινία πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβακισουμάμπη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

Σε κλινικές δοκιμές, η επίπτωση των αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν μπεβακισουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με όσους έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν την μπεβακισουμάμπη με χημειοθεραπεία, με ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολής, με διαβήτη ή ηλικίας άνω των 65 ετών, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία με Avzini.

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις.

Φλεβική θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς πιθανόν να έχουν κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπεβακισουμάμπη.

Οι ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων.

Το Avzivi θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια απειλητική για τη ζωή (Βαθμού 4), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (NCI-CTCAE έκδοση 3.0). Οι ασθενείς με ≤ Βαθμού 3 θρομβοεμβολικά επεισόδια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Αιμορραγία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν την μπεβακίζουμάμπη έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαιτέρως αιμορραγίας σχετιζόμενης με τον όγκο. Το Avzivi θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εκδηλώνουν αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Avzivi (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή συνήθως ήταν αποκλεισμένοι από τις κλινικές μελέτες με μπεβακίζουμάμπη, με βάση διαδικασίες απεικόνισης ή σημεία και συμπτώματα. Επομένως, ο ενδεχόμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ΚΝΣ σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει αξιολογηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας του ΚΝΣ και η θεραπεία με Avzivi θα πρέπει να διακόπτεται σε περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το προφίλ ασφάλειας της μπεβακίζουμάμπης σε ασθενείς με συγγενή αιμορραγική διάθεση, επίκτητη διαταραχή στην πήξη του αίματος ή σε ασθενείς που έλαβαν πλήρη δόση αντιπηκτικών για την αντιμετώπιση θρομβοεμβολής πριν την έναρξη θεραπείας με μπεβακίζουμάμπη, καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή πριν την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που ανέπτυξαν φλεβική θρόμβωση κατά τη λήψη θεραπείας δε φάνηκε να έχουν αυξημένο ποσοστό αιμορραγίας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου όταν έλαβαν θεραπεία με μία πλήρη δόση βαρφαρίνης και μπεβακίζουμάμπη ταυτόχρονα (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση

Οι ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη πιθανόν να διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής και σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρας, πνευμονικής αιμορραγίας / αιμόπτυσης. Οι ασθενείς με πρόσφατη πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση (> 2,5 ml αίματος) δεν θα πρέπει να λάβουν αγωγή με Avzivi.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει το σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Avzivi σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (βλ. παράγραφο 4.8)

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί αντιδράσεις συμβατά με CHF. Τα ευρήματα κυμάνθηκαν από ασυμπτωματικές μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας σε συμπτωματική CHF, τα οποία απαιτούν αγωγή ή νοσηλεία σε νοσοκομείο. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, όπως προϋπάρχουσα στεφανιαία καρδιοπάθεια ή προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια, όταν λαμβάνουν θεραπεία με το Avzivi.

Η πλειονότητα των ασθενών που εμφάνισαν CHF είχαν μεταστατικό καρκίνο του μαστού και είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με ανθρακυκλίνες, προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο αριστερό θωρακικό τοίχωμα ή εμφάνιζαν άλλους παράγοντες κινδύνου για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF).

Σε ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνες, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης CHF όλων

των βαθμών στην ομάδα ανθρακυκλίνης + μπεβακιζουμάμπη συγκριτικά με την θεραπεία με ανθρακυκλίνες μόνο. Οι αντιδράσεις με CHF Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν κάπως συχνότερα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα σε ασθενείς σε άλλες μελέτες του μεταστατικού καρκίνου του μαστού που δεν έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) (βλ. παράγραφο 4.8).

Ουδετεροπενία και λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8)

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά σοβαρής ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης με ή χωρίς σοβαρή ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ορισμένα σχήματα μυελοτοξικής χημειοθεραπείας και μπεβακιζουμάμπη συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως σε συνδυασμούς με πλατίνα ή θεραπείες βασισμένες σε ταξάνη για τη θεραπεία του NSCLC, του mBC, και σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη στον εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας [shock])/αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς πιθανόν να βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν αντίδραση κατά την έγχυση/υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας [shock]). Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση μπεβακιζουμάμπης, όπως είναι αναμενόμενο για κάθε έγχυση ενός θεραπευτικού εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος. Εάν εκδηλωθεί αντίδραση, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθούν οι κατάλληλες θεραπείες. Η συστηματική χορήγηση προληπτικής αγωγής δεν απαιτείται.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) (βλ. παράγραφο 4.8)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ONJ σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη, η πλειοψηφία των οποίων είχαν λάβει προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά, για τα οποία η ONJ αποτελεί προσδιορισμένο παράγοντα κινδύνου. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Ανζιβί χορηγείται ταυτόχρονα ή διαδοχικά με ενδοφλέβια διφωσφονικά.

Οι επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες είναι επίσης προσδιορισμένος παράγοντας κινδύνου. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο εξέτασης των οδόντων με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική πρακτική, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ανζιβί. Οι ασθενείς που έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά θα πρέπει να αποφεύγουν, εάν είναι δυνατόν, τις επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες.

Ενδοϋαλοειδική χρήση

Η σύνθεση του Ανζιβί δεν ενδείκνυται για ενδοϋαλοειδική χρήση.

Οφθαλμικές διαταραχές

Μεμονωμένες περιπτώσεις και ομαδοποιημένες σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν μετά από μη εγκεκριμένη ενδοϋαλοειδική χρήση της μπεβακιζουμάμπης, οι οποίες επιδεινώθηκαν από φιαλίδια εγκεκριμένα για ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο. Αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλάμβαναν λοιμώδη ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, όπως στείρα ενδοφθαλμίτιδα, ραγοειδίτιδα και φλεγμονή του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, ρήξη του μελάγχροντος επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, ενδοφθάλμια αιμορραγία, όπως αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος ή αιμορραγία αμφιβληστροειδούς και αιμορραγία του επιπεφυκότα. Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις είχαν ως αποτέλεσμα την απώλεια όρασης σε διάφορους βαθμούς, συμπεριλαμβανομένης και της μόνιμης τύφλωσης.

Συστηματικές επιδράσεις μετά από ενδοϋαλοειδική χρήση

Έχει αποδειχθεί η μείωση της συγκέντρωσης του κυκλοφορούντα VEGF μετά από ενδοϋαλοειδική anti-VEGF θεραπεία. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των μη οφθαλμικών αιμορραγιών και των αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση αναστολέων του VEGF.

Ωοθηκική ανεπάρκεια / γονιμότητα

Η μεβεκιζουμάμπη μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 4.8). Ως εκ τούτου, θα πρέπει να συζητηθούν στρατηγικές διαφύλαξης της γονιμότητας με τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Anzivi.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Anzivi

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση αντineοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της μεβεκιζουμάμπης

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά ουσιαστική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της συγχωρηγούμενης χημειοθεραπείας και της μεβεκιζουμάμπης σύμφωνα με τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Δεν υπήρξαν ούτε στατιστικά ούτε κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της μεβεκιζουμάμπης σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με μεβεκιζουμάμπη, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν την μεβεκιζουμάμπη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α, ερλοτινίνη ή άλλες χημειοθεραπείες (IFL, 5-FU/LV, καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη, καπεσιταβίνη, δοξορουβικίνη ή σισπλατίνη/γεμισιταβίνη).

Επίδραση της μεβεκιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντineοπλασματικών παραγόντων

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά ουσιαστική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της μεβεκιζουμάμπης με τη συγχωρηγούμενη ιντερφερόνη άλφα-2α, με την ερλοτινίνη (και του ενεργού μεταβολίτη της OSI-420), ή με τη χημειοθεραπεία ιρινοτεκάνης (και του ενεργού μεταβολίτη της SN38), καπεσιταβίνης, οξαλιπλατίνης, (όπως αποδείχθηκε από τη μέτρηση της ελεύθερης και συνολικής πλατίνας) και σισπλατίνης. Συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της μεβεκιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης δεν μπορούν να εξαχθούν.

Συνδυασμός μεβεκιζουμάμπης και μηνλικής σουντινίνης

Σε δύο κλινικές δοκιμές του μεταστατικού καρκινώματος νεφρικών κυττάρων, αναφέρθηκε μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (MAHA) σε 7 από 19 ασθενείς που έλαβαν αγωγή συνδυασμού με μεβεκιζουμάμπη (10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες) και μηνλική σουντινίνη (50 mg ημερησίως).

Η MAHA είναι αιμολυτική διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με κατάτμηση ερυθροκυττάρων, αναιμία, και θρομβοπενία. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς υπέρταση (συμπεριλαμβανομένης υπερτασικής κρίσης), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης και νευρολογικά συμπτώματα. Όλα αυτά τα συμπτώματα ήταν αναστρέψιμα, μετά τη διακοπή της μεβεκιζουμάμπης και της μηνλικής σουντινίνης (βλ. Υπέρταση, Πρωτεϊνουρία, PRES στην παράγραφο 4.4).

Συνδυασμός με πλατίνα ή θεραπείες με βάση την ταξάνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8)

Αυξημένα ποσοστά σοβαρής ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης με ή χωρίς σοβαρή ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) έχουν παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς που έλαβαν θεραπείες με βάση την πλατίνα ή την ταξάνη στη θεραπεία του NSCLC και του mBC.

Ακτινοθεραπεία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης χορήγησης ακτινοθεραπείας και της μεβεκιζουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Μονοκλωνικά αντισώματα EGFR σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας με μεβεκιζουμάμπη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα του EGFR δεν θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία του mCRC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει μεβεκιζουμάμπη. Τα αποτελέσματα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III, PACCE και CAIRO-2 σε ασθενείς με mCRC συνιστούν ότι η χρήση των αντι-EGFR μονοκλωνικών αντισωμάτων

πανιτουμουμάμπη και κετουξιμάμπη αντίστοιχα σε συνδυασμό με μπεβακιζουμάμπη και χημειοθεραπεία σχετίζεται με ελαττωμένο PFS και/ή OS και με αυξημένη τοξικότητα συγκριτικά με Ανζιβί μαζί με χημειοθεραπεία μόνο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (και έως 6 μήνες μετά) τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία κλινικών δοκιμών σχετικά με τη χρήση της μπεβακιζουμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ανοσοσφαιρίνες IgGs είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα και η μπεβακιζουμάμπη αναμένεται να αναστείλει την αγγειογένεση στο έμβρυο και ως εκ τούτου, υπάρχουν υποψίες ότι προκαλεί σοβαρές νεογνικές ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με την μπεβακιζουμάμπη μόνη της ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.8). Η μπεβακιζουμάμπη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μπεβακιζουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Καθώς η μητρική ανοσοσφαιρίνη IgG εκκρίνεται στο γάλα και η μπεβακιζουμάμπη θα μπορούσε να βλάψει την ανάπτυξη και εξέλιξη του βρέφους (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της αγωγής με μπεβακιζουμάμπη και να μη θηλάζουν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση μπεβακιζουμάμπης.

Γονιμότητα

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα έχουν δείξει ότι η μπεβακιζουμάμπη πιθανόν να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μία δοκιμή φάσης III στην επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, μια υπομελέτη με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών ωοθηκικής ανεπάρκειας στην ομάδα της μπεβακιζουμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με μπεβακιζουμάμπη, η ωοθηκική λειτουργία ανακτήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη γονιμότητα από την αγωγή με μπεβακιζουμάμπη είναι άγνωστες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μπεβακιζουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, υπνηλία και συγκοπή έχουν αναφερθεί με τη χρήση της μπεβακιζουμάμπης (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την όραση ή την συγκέντρωσή τους ή την ικανότητά τους να αντιδρούν, θα πρέπει να συμβουλευθούν να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να εξαλειφθούν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας της μπεβακιζουμάμπης βασίζεται σε δεδομένα περισσότερων από 5.700 ασθενών με ποικίλες κακοήθειες, οι οποίοι έλαβαν κυρίως μπεβακιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν:

- Γαστρεντερικές διατρήσεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση, οι οποίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4).

- Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις κλινικές δοκιμές με ασθενείς που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη ήταν υπέρταση, κόπωση ή εξασθένηση, διάρροια και κοιλιακό άλγος.

Αναλύσεις των κλινικών στοιχείων ασφάλειας υποδηλώνουν ότι η εκδήλωση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας κατά τη θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη είναι πιθανό να είναι δοσοεξαρτώμενες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πίνακα εμπίπτουν στις παρακάτω κατηγορίες συχνότητας: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι Πίνακες 1 και 2 παρουσιάζουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση της μπεβακίζουμάμπης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις, σύμφωνα με την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα του MedDRA.

Ο Πίνακας 1 παρέχει όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά συχνότητα που καθορίστηκαν να έχουν μια αιτιολογική σχέση με την μπεβακίζουμάμπη μέσω:

- συγκριτικών επιπτώσεων που σημειώθηκαν μεταξύ των σκελών των κλινικών μελετών (με διαφορά τουλάχιστον 10 % συγκριτικά με τις αντιδράσεις στο σκέλος ελέγχου για Βαθμού 1-5 κατά NCI-CTCAE ή αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν με διαφορά είτε τουλάχιστον 2 % συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου για Βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE.
- μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας,
- αυθόρμητων αναφορών,
- επιδημιολογικών μελετών \ μη παρεμβατικών ή μελετών παρατήρησης
- ή μέσω αξιολόγησης επιμέρους αναφορών περιστατικών.

Ο Πίνακας 2 παρέχει τη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Σοβαρές αντιδράσεις ορίζονται ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον 2% διαφορά συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου στις κλινικές μελέτες για αντιδράσεις NCI-CTCAE Βαθμού 3-5. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρούνται από τον ΚΑΚ να είναι κλινικά σημαντικές ή σοβαρές.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία περιλαμβάνονται και στους δύο Πίνακες 1 και 2, κατά περίπτωση. Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτές τις αντιδράσεις μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου προστίθενται στην κατάλληλη κατηγορία συχνότητας στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη επίπτωση σε οποιαδήποτε ένδειξη.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις που εμφανίζονται συχνά με τη χημειοθεραπεία, εντούτοις, η μπεβακίζουμάμπη ενδέχεται να επιδεινώσει αυτές τις αντιδράσεις όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας με πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη ή καπεσιταβίνη, περιφερική αισθητική νευροπάθεια με πακλιταξέλη ή οξαλιπλατίνη, διαταραχές των ονύχων ή αλωπεκία με πακλιταξέλη, και παρωνυχία με ερλοτινίμη.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις		Σήψαιμία, Απόστημα ^{β,δ} , Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη, Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος		Νεκρωτική φλεγμονή περιτονίας ^α		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Ουδετεροπενία ^α , Θρομβοπενία	Αναιμία, Λεμφοπενία				
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία/ αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,δ}		Αναφυλακτική ή καταπληξία [shock]		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Ανορεξία, Υπομαγνησιαμία, Υπονατρίαμία	Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^α , Δυσαρθρία, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Συγκοπή, Υπνηλία		Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ^{α,β,δ}	Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ^α	
Διαταραχές του οφθαλμού	Οφθαλμική διαταραχή, Δακρύρροια αυξημένη					
Καρδιακές Διαταραχές		Καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια ^{β,δ} , Υπερκοιλιακή ταχycαρδία				
Αγγειακές Διαταραχές	Υπέρταση ^{β,δ} , Θρομβοεμβολή (φλεβική) ^{β,δ}	Θρομβοεμβολή (Αρτηριακή) ^{β,δ} , Αιμορραγία ^{β,δ} , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση				Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ^{α,β} , Υαλώδης αποφρακτική σπειραματική μικροαγγειοπάθεια ^α , Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και μεσοθωρακίου	Δύσπνοια, Ρινίτιδα, Επίσταξη, Βήχας	Πνευμονική Αιμορραγία/ Αιμόπτυση ^{β,δ} , Πνευμονική εμβολή, Υποξία, Δυσφωνία ^α				Πνευμονική υπέρταση ^α , Διάτρηση ρινικού διαφράγματος ^α

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Γαστρεντερικές διαταραχές	Αιμορραγία του ορθού, Στοματίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακό άλγος	Γαστρεντερική διάτρηση ^{β,δ} , Διάτρηση του Εντέρου, Ειλεός, Εντερική απόφραξη, Ορθοκολπικά συρίγγια ^{δ,ε} , Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, Πρωκταλγία				Έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα ^α
Ηπατοχολικές διαταραχές						Διάτρηση χοληδόχου κύστης ^{α,β}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Επιπλοκές επούλωσης τραύματος ^{β,δ} , Αποφολιδωτική δερματίτιδα, Ξηρό δέρμα, Αποχρωματισμένο δέρμα	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία	Συρίγγια ^{β,δ} , Μυϊκή αδυναμία, Οσφυαλγία				Οστεονέκρωσης της γνάθου ^{α,β} , Οστεονέκρωση εκτός της κάτω γνάθου ^{στ}
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος	Πρωτεϊνουρία ^{β,δ}					
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ωοθηκική ανεπάρκεια ^{β,γ,δ}	Πνευλικό άλγος				
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές						Εμβρυϊκές ανωμαλίες ^{α,β}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένηση, Κόπωση Πυρεξία, Άλγος, Φλεγμονή βλεννογόνου	Λήθαργος				
Διερευνήσεις	Μειωμένο βάρος					

Όταν σημειώθηκαν συμβάματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων τόσο ως όλων των Βαθμών όσο και του Βαθμού 3-5 σε κλινικές μελέτες, έχει αναφερθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς.

Τα στοιχεία δεν είναι προσαρμοσμένα για τον διαφορικό χρόνο της θεραπείας.

^α Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στον Πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου».

^β Όροι που αντιπροσωπεύουν ομαδοποιημένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφουν μια ιατρική έννοια ή προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες). Αυτή η ομάδα των ιατρικών όρων μπορεί να περιλαμβάνει την ίδια υποκείμενη παθοφυσιολογία (π.χ. αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).

^γ Βασισμένα σε μια υπομελέτη της NSABP C-08 με 295 ασθενείς.

^δ Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων».

^ε Τα ορθο-κολπικά συρίγγια είναι τα συχνότερα συρίγγια στην κατηγορία των εντερο-κολπικών συριγγίων.

^{στ} Παρατηρήθηκε μόνο σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Πίνακας 2 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις		Σήψαιμία, Κυτταρίτιδα Αλόστημα ^{α,β,δ} , Λοίμωξη, Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος				Νεκρωτική φλεγμονή περιτονίας ^γ
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη Ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Ουδετεροπενία ^α , Θρομβοπενία	Αναιμία, Λεμφοπενία				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία / αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,γ}		Αναφυλακτική καταπληξία [shock]		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Αφυδάτωση, Υπονατρίαμία				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^α ,	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Συγκοπή, Υπνηλία, Κεφαλαλγία				Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ^{α,β,γ} Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ^γ
Καρδιακές Διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ^{α,β} , Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία				
Αγγειακές Διαταραχές	Υπέρταση ^{α,β} ,	Θρομβοεμβολή (Αρτηριακή) ^{α,β} , Αιμορραγία ^{α,β} , Θρομβοεμβολή (φλεβική) ^{α,β} , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση				Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ^{β,γ} , Υαλώδης αποφρακτική σπειραματική μικροαγγειοπάθεια ^γ , Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Πνευμονική αιμορραγία/ Αιμόπτυση ^{α,β} , Πνευμονική εμβολή, Επίσταξη, Δύσπνοια, Υποξία				Πνευμονική υπέρταση ^γ , Διάτρηση ρινικού διαφράγματος ^γ
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακό άλγος	Διάτρηση του Εντέρου, Είλεος, Εντερική απόφραξη, Ορθο-κολπικά συρίγγια ^{γ,δ} Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, Στοματίτιδα, Πρωκταλγία				Γαστρεντερική διάτρηση ^{α,β} Γαστρεντερικό Ελκος ^γ , Αιμορραγία του ορθού

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Ηπατοχολικές διαταραχές						Διάτρηση χοληδόχου κύστης ^{β,γ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Επιπολικές επούλωσης τραύματος ^{α,β} , Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Συρίγγια ^{α,β} , Μυαλγία, Αρθραλγία, Μυϊκή αδυναμία, Οσφυαλγία				Οστεονέκρωσης της γνάθου ^{β,γ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία ^{α,β}				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Πυελικό άλγος				Ωοθηκική ανεπάρκεια ^{α,β}
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές						Εμβρυϊκές ανωμαλίες ^{α,γ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Εξασθένιση, Κόπωση	Άλγος, Λήθαργος, Φλεγμονή βλεννογόνου				

Ο Πίνακας 2 παρέχει τη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Σοβαρές αντιδράσεις ορίζονται ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον 2% διαφορά συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου στις κλινικές μελέτες για αντιδράσεις για Βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται από τον ΚΑΚ να είναι κλινικά σημαντικές ή σοβαρές. Αυτές οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά οι αντιδράσεις Βαθμού 3-5 δεν πληρούσαν το όριο τουλάχιστον 2% διαφοράς συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν μόνο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ως εκ τούτου, η συχνότητα και ο Βαθμός κατά NCI-CTCAE δεν είναι γνωστά. Αυτές οι κλινικά σημαντικές αντιδράσεις εκ τούτου, συμπεριλήφθηκαν στον Πίνακα 2 εντός της στήλης με τίτλο "μη γνωστή συχνότητα".

^α Όροι που αντιπροσωπεύουν ομαδοποιημένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφουν μια ιατρική έννοια ή προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες). Αυτή η ομάδα των ιατρικών όρων μπορεί να περιλαμβάνει την ίδια υποκείμενη παθοφυσιολογία (π.χ. αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).

^β Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων».

^γ Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στον Πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία».

^δ Τα ορθο-κολπικά συρίγγια είναι τα συχνότερα συρίγγια στην κατηγορία των εντερο-κολπικών συριγγίων.

Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Γαστρεντερικές (ΓΕ) διατρήσεις και συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η μπεβακιζουμάμπη έχει συσχετισθεί με σοβαρά περιστατικά γαστρεντερικής διάτρησης.

Σε κλινικές δοκιμές έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές διατρήσεις με επίπτωση μικρότερη του 1 % σε ασθενείς με μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ποσοστό μέχρι 1,3% σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ποσοστό μέχρι 2,0 % σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο νεφρών ή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, και σε ποσοστό μέχρι 2,7 %

(συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συριγγίου και του αποστήματος) σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Από μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), γαστρεντερικές διατρήσεις (όλων των βαθμών) αναφέρθηκαν στο 3,2% των ασθενών, οι οποίες είχαν στο σύνολό τους ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στην πύελο.

Η εμφάνιση αυτών των συμβάντων διέφερε σε μορφή και σοβαρότητα, κυμαινόμενη από τη διαπίστωση παρουσίας ελεύθερου αέρα στην απλή ακτινογραφία κοιλιάς, η οποία παρήλθε χωρίς θεραπεία, έως τη διάτρηση του εντέρου με κοιλιακό απόστημα και θανατηφόρο έκβαση. Σε ορισμένα περιστατικά ήταν παρούσα υποκείμενη ενδοκοιλιακή φλεγμονή, είτε από γαστρικό έλκος, νέκρωση όγκου, εκκολπωματίτιδα, είτε από κολίτιδα σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία.

Θανατηφόρος έκβαση αναφέρθηκε στο ένα τρίτο περίπου των σοβαρών περιστατικών διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα, το οποίο αντιστοιχεί στο 0,2%-1% επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη.

Στις κλινικές δοκιμές της μπεβακιζουμάμπης, έχουν αναφερθεί γαστρεντερικά συρίγγια (όλων των βαθμών) με επίπτωση έως και 2% στις ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο και καρκίνο των ωοθηκών, αλλά αναφέρθηκαν επίσης λιγότερο συχνά σε ασθενείς με άλλες μορφές καρκίνου.

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

Σε μία δοκιμή ασθενών με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η επίπτωση των εντερο-κολπικών συριγγίων ήταν 8,3% στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη και 0,9% στις ασθενείς ελέγχου, οι οποίες είχαν στο σύνολό τους ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας της πυέλου. Η συχνότητα των εντεροκολπικών συριγγίων στην ομάδα υπό θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη + χημειοθεραπεία ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με υποτροπή εντός του πεδίου προηγούμενης ακτινοβολίας (16,7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς προηγούμενη ακτινοβολία ή / και καμία υποτροπή εντός του πεδίου προηγούμενης ακτινοβολίας (3,6%). Οι αντίστοιχες συχνότητες στην ομάδα ελέγχου που λάμβαναν χημειοθεραπεία μόνο ήταν 1,1% έναντι 0,8%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν εντεροκολπικά συρίγγια ενδέχεται να εμφανίσουν, επίσης, εντερικές αποφράξεις και να χρήζουν χειρουργικής παρέμβασης καθώς και της εκτροπής των στομίων.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η χρήση της μπεβακιζουμάμπης έχει συσχετιστεί με σοβαρά περιστατικά συριγγίων συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων που είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο.

Από μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (GOG-240), το 1,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη και το 1,4% των ασθενών ελέγχου αναφέρθηκε ότι έχει μη εντερο κολπικά ή κυστικά συρίγγια, ή συρίγγια στη γυναικεία γεννητική οδό.

Σε διάφορες ενδείξεις παρατηρήθηκαν μη συχνές αναφορές ($\geq 0,1\%$ έως $< 1\%$) συριγγίων σε άλλα μέρη του σώματος εκτός από το γαστρεντερικό σωλήνα (π.χ. βρογχοπλευριτικά και συρίγγια των χοληφόρων). Επίσης αναφέρθηκαν συρίγγια από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Αναφέρθηκαν αντιδράσεις σε ποικίλα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας που κυμάνθηκαν από μια εβδομάδα σε μεγαλύτερα του 1 έτους από την έναρξη της μπεβακιζουμάμπης, με τα περισσότερες αντιδράσεις να εκδηλώνονται εντός του πρώτου δμήνου θεραπείας.

Επούλωση τραύματος (βλ. παράγραφο 4.4)

Με βάση τη δυνητική ανεπιθύμητη επίδραση της μπεβακιζουμάμπης στην επούλωση τραύματος, οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση κατά τις τελευταίες 28 ημέρες αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές φάσης III.

Σε κλινικές δοκιμές για μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, δεν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση 28-60 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με

μπεβακίζουμάμπη. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σε μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος, σε ασθενείς που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη και υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια λήψης θεραπείας. Η επίπτωση ήταν ποικίλη μεταξύ 10 % (4/40) και 20 % (3/15).

Έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές επούλωσης τραύματος, συμπεριλαμβανομένων των αναστομωτικών επιπλοκών, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση.

Στις δοκιμές του τοπικά υποτροπιάζοντα και μεταστατικού καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραύματος Βαθμού 3-5 έως και 1,1 % των ασθενών οι οποίοι έλαβαν μπεβακίζουμάμπη συγκριτικά με έως και 0,9 % των ασθενών στα σκέλη ελέγχου (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Στις κλινικές δοκιμές του καρκίνου των ωοθηκών, παρατηρήθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραύματος Βαθμού 3-5 σε ποσοστό έως και 1,8 % των ασθενών στο σκέλος της μπεβακίζουμάμπης συγκριτικά με 0,1 % των ασθενών στο σκέλος ελέγχου (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

Στις κλινικές δοκιμές, με εξαίρεση την μελέτη JO25567, η συνολική επίπτωση υπέρτασης (όλοι οι Βαθμοί) κυμάνθηκε έως 42,1 % στα σκέλη που περιείχαν μπεβακίζουμάμπη, συγκριτικά με το 14 % στα σκέλη ελέγχου. Η συνολική επίπτωση της υπέρτασης Βαθμού 3 και 4 κατά NCI-CTC σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μπεβακίζουμάμπη κυμάνθηκε από 0,4 % έως 17,9 %. Εκδηλώθηκε υπέρταση Βαθμού 4 (υπερτασική κρίση) σε ποσοστό μέχρι 1,0 % των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη και χημειοθεραπεία, συγκριτικά με μέχρι το 0,2 % των ασθενών που λάμβαναν μόνο την ίδια χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη JO25567, παρατηρήθηκαν όλοι οι βαθμοί υπέρτασης, στο 77,3% των ασθενών που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με ερλοτινίμη ως πρώτη γραμμή θεραπείας για μη πλακώδες NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR, συγκριτικά με το 14,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μόνο με ερλοτινίμη. Υπέρταση βαθμού 3 παρατηρήθηκε στο 60,0% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με ερλοτινίμη συγκριτικά με το 11,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μόνο με ερλοτινίμη. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά υπέρτασης Βαθμού 4 ή 5.

Γενικά, επιτεύχθηκε επαρκής έλεγχος της υπέρτασης με από στόματος αντιυπερτασικά, όπως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, διουρητικά και αναστολείς διαύλων ασβεστίου. Αυτό σπάνια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας με μπεβακίζουμάμπη ή νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά υπερτασικής εγκεφαλοπάθειας, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα.

Ο κίνδυνος της υπέρτασης σχετιζόμενης με την μπεβακίζουμάμπη, δε συσχετίστηκε με τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη, την υποκείμενη νόσο ή την ταυτόχρονη θεραπεία.

Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη οι οποίοι ανέπτυξαν σημεία και συμπτώματα τα οποία είναι συμβατά με PRES, μία σπάνια νευρολογική διαταραχή. Η εκδήλωσή του μπορεί να συμπεριλαμβάνει σπασμούς, κεφαλαλγία, αλλαγή της νοητικής κατάστασης, οπτική διαταραχή ή φλοιώδη τύφλωση, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η κλινική εικόνα του PRES συνήθως δεν είναι συγκεκριμένη και επομένως η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση MRI.

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES, η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων με άμεση θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου της υπέρτασης (αν συνδέονται με σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση) συνιστάται εκτός από τη διακοπή της θεραπείας με μπεβακίζουμάμπη. Τα συμπτώματα συνήθως υποχωρούν ή βελτιώνονται μέσα σε λίγες μέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας, αν και ορισμένοι ασθενείς έχουν εμφανίσει κάποια νευρολογικά επακόλουθα.

Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με μπεβακίζουμάμπη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αναπτύξει PRES.

Στις κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί 8 περιστατικά με PRES. Δύο από τα οκτώ περιστατικά δεν έχουν ακτινολογική επιβεβαίωση μέσω MRI.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχει αναφερθεί πρωτεϊνουρία σε ποσοστό εντός του εύρους 0,7 % έως 54,7 % στις κλινικές μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν την μπεβακίζουμάμπη.

Η πρωτεϊνουρία, διέφερε σε σοβαρότητα από κλινικά ασυμπτωματικά, παροδικά, ίχνη πρωτεϊνουρίας έως νεφρωσικό σύνδρομο, και εμφανίστηκε κατά μεγάλη πλειονότητα ως πρωτεϊνουρία Βαθμού 1 (NCI-CTCAE έκδοση 3.0). Η πρωτεϊνουρία Βαθμού 3 αναφέρθηκε στο σε ποσοστό έως 10,9 % των ασθενών υπό θεραπεία. Η πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4 % ασθενών υπό θεραπεία. Ο έλεγχος για πρωτεϊνουρία συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας με μπεβακίζουμάμπη. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες τα επίπεδα της πρωτεΐνης στα ούρα σε τιμές ≥ 2 g/24 ώρες προκάλεσε την προσωρινή διακοπή της μπεβακίζουμάμπης μέχρι την επαναφορά των τιμών σε < 2 g/24 ώρες.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε κλινικές δοκιμές για όλες τις ενδείξεις, η συνολική επίπτωση για αντιδράσεις αιμορραγίας (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) Βαθμού 3-5 κυμάνθηκε από 0,4 % έως 6,9 % στους ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη, συγκριτικά με το έως 4,5 % στους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της χημειοθεραπείας.

Από μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί αιμορραγικές αντιδράσεις 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού σε έως και το 8,3% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη συγκριτικά με έως και το 4,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

Οι αντιδράσεις αιμορραγίας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες ήταν κυρίως αιμορραγία σχετιζόμενη με τον όγκο (βλ. παρακάτω) και ελαφρά βλεννογονοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταξη).

Η σχετιζόμενη με τον όγκο αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα παρατηρήθηκε σε μελέτες αρχικά μείζων ή μαζική πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση (NSCLC). Πιθανοί παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικό τύπο, θεραπεία με αντινευματικά/αντιφλεγμονώδεις ουσίες, θεραπεία με αντιπηκτικά, πριν την ακτινοθεραπεία, θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό αθηροσκλήρωσης, όγκος κεντρικής εντόπισης και σπηλαιοποίηση των όγκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι μόνες μεταβλητές που έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με αιμορραγία ήταν η θεραπεία με την μπεβακίζουμάμπη και ο εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικός τύπος. Οι ασθενείς με γνωστό NSCLC εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικό τύπο ή μεικτού κυτταρικού τύπου με κύρια ιστολογία εκ πλακώδους επιθηλίου, αποκλείστηκαν από τις επακόλουθες μελέτες φάσης III, ενώ οι ασθενείς με ιστολογικό υπότυπο που αναφέρθηκαν ως “αγνώστου ιστολογικού τύπου” συμπεριλήφθηκαν σε αυτές.

Σε ασθενείς με NSCLC μη συμπεριλαμβανομένων των εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικού τύπου, εκδηλώθηκαν αντιδράσεις όλων των Βαθμών με συχνότητα έως 9,3 % όταν έλαβαν θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη και χημειοθεραπεία συγκριτικά με το έως 5 % των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Οι αντιδράσεις Βαθμού 3-5 παρατηρήθηκαν σε ποσοστό έως 2,3 % των ασθενών που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη και χημειοθεραπεία συγκριτικά με < 1 % με χημειοθεραπεία μόνο (NCI-CTCAE έκδοση 3.0). Μπορεί ξαφνικά να εκδηλωθεί μείζων ή μαζική πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση και ως τα δύο τρίτα των σοβαρών πνευμονικών αιμορραγιών είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές αιμορραγίες σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων των αιμορραγία ορθού και μέλαινας και έχουν αξιολογηθεί ως αιμορραγίες σχετιζόμενες με τον όγκο.

Η σχετιζόμενη με τον όγκο αιμορραγία παρατηρήθηκε επίσης σπάνια σε άλλους τύπους και εντοπίσεις όγκων, συμπεριλαμβανομένου περιστατικού αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) σε έναν ασθενή με μεταστάσεις του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.4).

Η επίπτωση ενδεχόμενης αιμορραγίας του ΚΝΣ σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή για μεταστάσεις του ΚΝΣ και λάμβαναν μπεβακίζουμάμπη, δεν έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Σε μια διερευνητική αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 13 ολοκληρωμένες τυχαιοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς με διαφορετικούς τύπους όγκου, 3 ασθενείς από τους 91 (3,3 %) με εγκεφαλικές μεταστάσεις εκδήλωσαν αιμορραγία του ΚΝΣ (όλες Βαθμού 4) όταν έλαβαν θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη, συγκριτικά με 1 περιστατικό (βαθμού 5) σε σύνολο 96 ασθενών (1 %) οι οποίοι δεν εκτέθηκαν στην μπεβακίζουμάμπη. Σε δύο διαδοχικές δοκιμές σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή για εγκεφαλικές μεταστάσεις (οι οποίες συμπεριλάμβαναν περίπου 800 ασθενείς), ένα περιστατικό Βαθμού 2 αιμορραγίας του ΚΝΣ αναφέρθηκε σε 83 άτομα που έλαβαν αγωγή με μπεβακίζουμάμπη (1,2 %) την περίοδο της ενδιάμεσης ανάλυσης για την ασφάλεια (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε βλεννογονοδερματική αιμορραγία σε ποσοστό έως 50 % των ασθενών που λάμβαναν μπεβακίζουμάμπη. Αυτά τα περιστατικά ήταν συνήθως επίσταξη NCI-CTCAE έκδοση 3.0 Βαθμού 1 η οποία διήρκεσε λιγότερο από 5 λεπτά, παρήλθε χωρίς ιατρική παρέμβαση και δεν απαιτήσε αλλαγές στο δοσολογικό σχήμα της θεραπείας με μπεβακίζουμάμπη. Κλινικά δεδομένα ασφάλειας συνιστούν ότι η επίπτωση ήσσονος βλεννογονοδερματικής αιμορραγίας (π.χ. επίσταξη) πιθανόν να είναι δοσοεξαρτώμενη.

Υπήρχαν επίσης λιγότερο συχνές αντιδράσεις ήπιας βλεννογονοδερματικής αιμορραγίας σε άλλες περιοχές, όπως ουλορραγία ή κολπική αιμορραγία.

Θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4)

Αρτηριακή θρομβοεμβολή

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη για διάφορες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και άλλων θρομβοεμβολικών αντιδράσεων.

Σε κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων κυμάνθηκε έως 3,8 % στα σκέλη που περιείχαν μπεβακίζουμάμπη, συγκριτικά με το έως 2,1 % των σκελών ελέγχου της χημειοθεραπείας. Αναφέρθηκε θανατηφόρα έκβαση σε ποσοστό 0,8 % των ασθενών που λάμβαναν μπεβακίζουμάμπη συγκριτικά με το ποσοστό 0,5 % των ασθενών που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Εκδηλώθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένων παροδικών ισχαιμικών αντιδράσεων) σε ποσοστό 2,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το ποσοστό έως 0,5 % των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Εκδηλώθηκε έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό έως 1,4 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το ποσοστό έως 0,7 % των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Σε μια κλινική δοκιμή η αξιολόγηση της μπεβακίζουμάμπης σε συνδυασμό με 5- φθοριοουρακίλη /φολινικό οξύ, την AVF2192g, συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για θεραπεία με ιρινοτεκάνη. Σε αυτή τη δοκιμή παρατηρήθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικές αντιδράσεις στο 11 % (11/100) των ασθενών συγκριτικά με το 5,8 % (6/104) στην ομάδα ελέγχου της χημειοθεραπείας.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Η επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων σε κλινικές δοκιμές ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λάμβαναν μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με αυτούς που

έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Οι φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρομβοφλεβίτιδα.

Σε κλινικές δοκιμές για όλες τις ενδείξεις, εκδηλώθηκαν φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις οι οποίες κυμάνθηκαν σε ποσοστό από 2,8 % - 17,3 % των ασθενών που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη συγκριτικά με το ποσοστό 3,2 % - 15,6 % των ομάδων ελέγχου.

Έχουν αναφερθεί φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις Βαθμού 3-5 (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) σε ποσοστό έως 7,8 % σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και μπεβακίζουμάμπη, συγκριτικά με το 4,9 % των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (σε όλες τις ενδείξεις, εξαιρουμένου του εμμένουτος, υποτροπιάζοντος, ή μεταστατικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας).

Από μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού σε έως και το 15,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη συγκριτικά με έως και το 7,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με πακλιταξέλη και σισπλατίνη.

Σε ασθενείς που εκδηλώθηκε μια φλεβική θρομβοεμβολική αντίδραση, πιθανόν να υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής, εάν λάβουν μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)

Σε κλινικές δοκιμές με την μπεβακίζουμάμπη η Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (CHF) παρατηρήθηκε σε όλες τις καρκινικές ενδείξεις που έχουν μελετηθεί ως σήμερα, αλλά αναφέρθηκε κυρίως σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σε τέσσερις δοκιμές Φάσης III (AVF2119g, E2100, BO17708 και AVF3694g) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού υπήρξε μια αύξηση της CHF Βαθμού 3 (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) ή μεγαλύτερου μέχρι 3,5% στις ασθενείς που έλαβαν μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το 0,9 % στα σκέλη ελέγχου. Για τους ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν ανθρακυκλίνες ταυτόχρονα με μπεβακίζουμάμπη, οι επιπτώσεις της CHF βαθμού 3 ή μεγαλύτερου για τα αντίστοιχα σκέλη μπεβακίζουμάμπη και ελέγχου ήταν παρόμοιες με αυτές των άλλων μελετών σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού: 2,9% στο σκέλος ανθρακυκλίνης + μπεβακίζουμάμπη και 0 % στο σκέλος ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στη μελέτη AVF3694g οι επιπτώσεις όλων των βαθμών της CHF ήταν παρόμοιες μεταξύ των σκελών ανθρακυκλίνης + μπεβακίζουμάμπη (6,2%) και ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου (6,0%).

Οι περισσότεροι ασθενείς που εκδήλωσαν CHF κατά τη διάρκεια δοκιμών για το mBC εμφάνισαν βελτίωση των συμπτωμάτων και/ή της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας μετά από κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές της μπεβακίζουμάμπης, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα CHF του (New York Heart Association II-IV) αποκλείστηκαν, επομένως δεν υπάρχουν πληροφορίες για κίνδυνο από CHF σε αυτό τον πληθυσμό.

Προηγούμενη έκθεση σε ανθρακυκλίνες και/ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα μπορεί να αποτελούν πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση CHF.

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση της CHF σε μία κλινική δοκιμή ασθενών με λέμφωμα διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα κατά τη διάρκεια χορήγησης μπεβακίζουμάμπης με μια αθροιστική δόση δοξορουβικίνης μεγαλύτερη από 300 mg / m². Αυτή η κλινική δοκιμή φάσης III σύγκρινε την ριτουξιμάμπη / κυκλοφωσφαμίδη / δοξορουβικίνη/βινκριστίνη / πρεδνιζόνη (R-CHOP) και την μπεβακίζουμάμπη, έναντι R-CHOP χωρίς μπεβακίζουμάμπη. Μολονότι η συχνότητα εμφάνισης της CHF ήταν και στα δύο σκέλη μεγαλύτερη από αυτή που έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν για θεραπεία με δοξορουβικίνη, το ποσοστό ήταν υψηλότερο στο σκέλος R-CHOP συν μπεβακίζουμάμπη. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η στενή κλινική παρακολούθηση με τις κατάλληλες καρδιακές εκτιμήσεις για ασθενείς που εκτίθενται σε αθροιστικές δόσεις δοξορουβικίνης μεγαλύτερες των 300 mg/m² όταν συνδυάστηκε με μπεβακίζουμάμπη.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένου της αναφυλακτικής καταπληξίας [shock])/αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.4 και εμπειρία μετά την κυκλοφορία παρακάτω)

Σε ορισμένες κλινικές δοκιμές οι αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία από ότι σε χημειοθεραπεία μόνο. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων σε ορισμένες κλινικές δοκιμές της μπεβακιζουμάμπης είναι συχνές (μέχρι 5 % σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με μπεβακιζουμάμπη).

Λοιμώξεις

Από μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), λοιμώξεις 3^{ου}-5^{ου} Βαθμού έχουν αναφερθεί σε έως και το 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη συγκριτικά με έως και το 13% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

Ωοθηκική ανεπάρκεια / γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)

Στη NSABP C-08, μια δοκιμή φάσης III της μπεβακιζουμάμπης σε επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, η συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών ωοθηκικής ανεπάρκειας, που ορίζεται ως αμηνόρροια διάρκειας 3 ή περισσότερων μηνών, επίπεδο FSH ≥ 30 mIU / ml και αρνητικό ορό β- HCG στο τεστ εγκυμοσύνης, έχει αξιολογηθεί σε 295 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Νέα περιστατικά ωοθηκικής ανεπάρκειας, αναφέρθηκαν σε 2,6% των ασθενών στην ομάδα του mFOLFOX-6 σε σύγκριση με το 39% στην ομάδα mFOLFOX-6 + μπεβακιζουμάμπη. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με μπεβακιζουμάμπη, η ωοθηκική λειτουργία ανακτήθηκε σε 86,2% των γυναικών που αξιολογήθηκαν. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη γονιμότητα από την αγωγή με μπεβακιζουμάμπη είναι άγνωστες.

Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων και παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα μπορεί να συσχετισθούν με τη θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη.

Στις κλινικές δοκιμές τα παρακάτω παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 3 και 4 (NCI- CTCAE έκδοση 3.0) που εμφανίστηκαν με τουλάχιστον 2 % διαφορά σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη συγκριτικά με τα αντίστοιχα στις ομάδες ελέγχου ήταν: υπεργλυκαιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένο διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR).

Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού (κυμαινόμενες μεταξύ 1,5-1,9 φορές των αρχικών επιπέδων), με ή χωρίς πρωτεϊνουρία, σχετίζονται με τη χρήση της μπεβακιζουμάμπης. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού δεν σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η ηλικία > 65 ετών συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών αντιδράσεων, παροδικών ισχαιμικών αντιδράσεων και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Άλλες αντιδράσεις με υψηλότερη συχνότητα που υπήρξαν σε ασθενείς άνω των 65 ήταν Βαθμού 3-4 λευκοπενία και θρομβοπενία (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) και όλων των Βαθμών ουδετεροπενία, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία και κόπωση, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας ≤ 65 ετών, κατά την θεραπεία με μεβεκακισουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Θρομβοεμβολή*). Σε μία κλινική δοκιμή, η επίπτωση της υπέρτασης Βαθμού ≥ 3 ήταν διπλάσια σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών σε σχέση με τη νεότερη ηλικιακή ομάδα (< 65 ετών). Σε μια μελέτη με ανθεκτικό στην πλατίνη υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών, η αλωπεκία, η φλεγμονή βλεννογόνου, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια, η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αναφέρθηκαν επίσης και εμφανίστηκαν σε ποσοστό με ρυθμό τουλάχιστον 5% υψηλότερο στο σκέλος CT + BV για ασθενείς που έλαβαν μεβεκακισουμάμπη και ήταν ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μεβεκακισουμάμπη ηλικίας < 65 ετών.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση άλλων αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης γαστρεντερικής διάτρησης, επιπλοκών επούλωσης τραύματος, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αιμορραγίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) οι οποίοι λάμβαναν μεβεκακισουμάμπη συγκριτικά με όσους ήταν ηλικίας ≤ 65 ετών και λάμβαναν μεβεκακισουμάμπη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεβεκακισουμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Στη μελέτη BO25041 της μεβεκακισουμάμπης που προστέθηκε στη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (RT) με ταυτόχρονη και επικουρική τεμοζολομίδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνδιακό, υποσκηνδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα, το προφίλ ασφάλειας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλους τύπους όγκων σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με μεβεκακισουμάμπη.

Στη μελέτη BO20924 της μεβεκακισουμάμπης με τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία στο μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και το μη ραβδομυοσάρκωματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων, το προφίλ ασφάλειας των παιδιών που έλαβαν θεραπεία με μεβεκακισουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με μεβεκακισουμάμπη.

Το μεβεκακισουμάμπη δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών. Σε δημοσιευμένες βιβλιογραφικές αναφορές, έχουν παρατηρηθεί περιστατικά οστεονέκρωσης εκτός της κάτω γνάθου σε ασθενείς κάτω των 18 ετών που έλαβαν θεραπεία με μεβεκακισουμάμπη.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία:

Πίνακας 3 **Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία**

Κατηγορία/όργανο Σύστημα (SOC)	Αντιδράσεις (συχνότητα*)
Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις	Νεκρωτική φλεγμονή περιτονίας, συνήθως δευτεροπαθής σε επιπλοκές επούλωσης τραύματος, διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα ή σχηματισμό συριγγίου (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις κατά την έγχυση (συχνές), με τις παρακάτω πιθανές εκδηλώσεις: δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, εξάψεις/ερυθρότητα/εξάνθημα, υπόταση ή υπέρταση, αποκορεσμός οξυγόνου, θωρακικό άλγος, ρίγη και ναυτία/έμετος (βλέπε επίσης παραπάνω παράγραφο 4.4 και Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση). Αναφυλακτική καταπληξία [shock] (σπάνιο) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (πολύ σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και <i>Υπέρταση</i> στην παράγραφο 4.8),

	Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση sunitinib, και υαλοειδής αποφρακτική σπειραματική μικροαγγειοπάθεια η οποία μπορεί να έχει κλινικό σύμπτωμα την πρωτεϊνουρία (δεν είναι γνωστή). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.4 και <i>Πρωτεϊνουρία</i> στην παράγραφο 4.8.
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Διάτρηση ρινικού διαφράγματος (δεν είναι γνωστή), Πνευμονική υπέρταση (δεν είναι γνωστή), Δυσφωνία (συχνή)
Γαστρεντερικές διαταραχές	Γαστρεντερικό έλκος (δεν είναι γνωστή)
Ηπατοχολικές διαταραχές	Διάτρηση της χοληδόχου κύστης (δεν είναι γνωστή)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη, η πλειοψηφία των οποίων εκδηλώθηκαν σε ασθενείς που είχαν προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου για ΟΝΓ και ιδιαίτερα έκθεση σε ενδοφλέβια διφωσφονικά και/ή ιστορικό νόσου των οδόντων που απαιτούσε επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4) Περιστατικά οστεονέκρωσης εκτός της κάτω γνάθου έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Παιδιατρικός πληθυσμός).
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία μονοθεραπεία με την μπεβακίζουμάμπη ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.6).

* Εφόσον καθοριστεί, η συχνότητα προέρχεται από δεδομένα κλινικών μελετών

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε ανθρώπους (20 mg/kg σωματικού βάρους, ενδοφλεβίως κάθε δύο εβδομάδες) συσχετίστηκε με βαριά ημικρανία σε κάποιους ασθενείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα και αντισώματα συζευγμένων φαρμάκων, κωδικός ATC: L01F G01

Το Anzivi είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

Μηχανισμός δράσης

Η μπεβακίζουμάμπη συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου VEGF, τον κύριο καθοδηγητή αγγειοποίησης και αγγειογένεσης και ως εκ τούτου αναστέλλει τη σύνδεση του VEGF με τους υποδοχείς του, Flt-1 (VEGFR-1) και KDR (VEGFR-2), στην επιφάνεια των

ενδοθηλιακών κυττάρων. Η εξουδετέρωση της βιολογικής δραστηριότητας του VEGF υποστρέφει την αγγειοποίηση των όγκων, ομαλοποιεί το εναπομένον αγγειακό δίκτυο και αναστέλλει το σχηματισμό νέων αγγείων του όγκου και ως εκ τούτου αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η χορήγηση της μπεβακισουμάμπης ή του μητρικού της αντισώματος μύος σε ξενομεταμοσχευθέντα μοντέλα καρκίνου σε θυμεκτομηθέντες μύς, είχε ως αποτέλεσμα εκτεταμένη δραστηριότητα κατά των όγκων σε καρκίνους του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένων καρκίνων του παχέος εντέρου, του μαστού, του παγκρέατος και του προστάτη. Η εξέλιξη της μεταστατικής νόσου αναστάλθηκε και μειώθηκε η μικροαγγειακή διαπερατότητα.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού (mCRC)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συνιστώμενης δόσης (5 mg/kg σωματικού βάρους κάθε δύο εβδομάδες) στο μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού μελετήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές δοκιμές σε συνδυασμό με πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία βασισμένη σε φθοριοπυριμιδίνη. Η μπεβακισουμάμπη συνδυάστηκε με δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα:

- AVF2107g: Ένα εβδομαδιαίο σχήμα με ιρινοτεκάνη/bolus 5-φθοριοουρακίλη/φολινικό οξύ (IFL) για ένα σύνολο 4 εβδομάδων για κάθε κύκλο διάρκειας 6 εβδομάδων (σχήμα Saltz).
- AVF0780g: Σε συνδυασμό με bolus 5-φθοριοουρακίλη/φολινικό οξύ (5-FU/FA) για ένα σύνολο 6 εβδομάδων για κάθε κύκλο διάρκειας 8 εβδομάδων (σχήμα Roswell Park).
- AVF2192g: Σε συνδυασμό με bolus 5-FU/FA για ένα σύνολο 6 εβδομάδων για κάθε κύκλο 8 εβδομάδων (σχήμα Roswell Park) σε ασθενείς που δεν ήταν ιδανικοί υποψήφιοι για πρώτης γραμμής θεραπεία με ιρινοτεκάνη.

Τρεις επιπλέον μελέτες με μπεβακισουμάμπη έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με mCRC: πρώτης γραμμής (NO16966), δεύτερης γραμμής χωρίς προηγούμενη θεραπεία με μπεβακισουμάμπη (E3200), και δεύτερης γραμμής με προηγούμενη θεραπεία με μπεβακισουμάμπη κατόπιν εξέλιξης της νόσου στην πρώτη γραμμή (ML18147). Σε αυτές τις μελέτες, η μπεβακισουμάμπη χορηγήθηκε στα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα σε συνδυασμό με FOLFOX-4 (5FU/LV/ οξαλιπλατίνη), XELOX (καπεσιταβίνη /οξαλιπλατίνη), και φθοριοπυριμιδίνη/ ιρινοτεκάνη και φθοριοπυριμιδίνη /οξαλιπλατίνη:

- NO16966: μπεβακισουμάμπη 7,5 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (XELOX) ή μπεβακισουμάμπη 5 mg/kg χορηγούμενο άπαξ κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με λευκοβορίνη και 5- φθοριοουρακίλη bolus, η οποία ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4).
- E3200: μπεβακισουμάμπη 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με λευκοβορίνη και 5-φθοριοουρακίλη bolus, η οποία ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μπεβακισουμάμπη.
- ML18147: μπεβακισουμάμπη 5,0 mg / kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες ή μπεβακισουμάμπη 7,5 mg / kg σωματικού βάρους κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με φθοριοπυριμιδίνη /ιρινοτεκάνη ή φθοριοπυριμιδίνη / οξαλιπλατίνη σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου κατόπιν θεραπείας πρώτης γραμμής με μπεβακισουμάμπη. Η χρήση σχήματος με βάση την ιρινοτεκάνη ή την οξαλιπλατίνη εναλλάχθηκε ανάλογα με τη χορήγηση της θεραπείας στην πρώτη γραμμή είτε της οξαλιπλατίνης είτε της ιρινοτεκάνης.

AVF2107g

Αυτή ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III η οποία αξιολόγησε την μπεβακισουμάμπη σε συνδυασμό με IFL ως πρώτης γραμμής θεραπεία για το μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού. Οκτακόσιοι δεκατρείς ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν IFL + εικονικό φάρμακο (σκέλος 1) ή IFL + μπεβακισουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, σκέλος 2). Μία τρίτη ομάδα 110 ασθενών έλαβε bolus

5-FU/FA + μεβακιζουμάμπη (σκέλος 3). Η ένταξη στο σκέλος 3 διακόπηκε, όπως ήταν προκαθορισμένο, όταν επιβεβαιώθηκε και θεωρήθηκε αποδεκτή η ασφάλεια της μεβακιζουμάμπης με το σχήμα IFL. Όλες οι θεραπείες συνεχίστηκαν έως την εξέλιξη της νόσου. Η συνολική μέση ηλικία ήταν 59,4 έτη· ποσοστό 56,6 % των ασθενών είχε φυσική κατάσταση κατά ECOG με τιμή 0, ποσοστό 43 % είχε τιμή 1 και ποσοστό 0,4 % είχε τιμή 2. Ποσοστό 15,5 % είχε λάβει προηγούμενες ακτινοθεραπεία και ποσοστό 28,4 % είχε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία.

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση. Η προσθήκη της μεβακιζουμάμπης στο IFL είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές αυξήσεις της συνολικής επιβίωσης, της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 4). Το κλινικό όφελος, όπως μετρήθηκε από τη συνολική επιβίωση, παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που καθορίστηκαν από την ηλικία, το φύλο, τη φυσική κατάσταση, τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου, τον αριθμό των προσβεβλημένων οργάνων και τη διάρκεια της μεταστατικής νόσου.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της μεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με IFL-χημειοθεραπεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή AVF2107g

	AVF2107g	
	Σκέλος 1 IFL + Εικονικό φάρμακο	Σκέλος 2 IFL + μεβακιζουμάμπη ^a
Αριθμός ασθενών	411	402
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	15,6	20,3
95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Σχετικός κίνδυνος ^b	0,660 (τιμή p=0,00004)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	6,2	10,6
Σχετικός κίνδυνος	0,54 (τιμή p=< 0,0001)	
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Ποσοστό (%)	34,8	44,8
	(τιμή p= 0,0036)	

^a 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^b Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

IFL = ιρινοτεκάνη/5-φθοριοουρακίλη/φολινικό οξύ

Μεταξύ των 110 ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος 3 (5-FU/FA + μεβακιζουμάμπη), πριν τη διακοπή αυτού του σκέλους, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 18,3 μήνες και η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 8,8 μήνες.

AVF2192g

Αυτή ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, κλινική δοκιμή φάσης II η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με 5-FU/FA ως πρώτης γραμμής θεραπεία για τον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο σε ασθενείς οι οποίοι δεν ήταν ιδανικοί υποψήφιοι για πρώτης γραμμής θεραπεία με ιρινοτεκάνη. Εκατόν πέντε ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος 5-FU/FA + εικονικό φάρμακο και 104 ασθενείς στο σκέλος 5-FU/FA + μεβακιζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Όλες οι θεραπείες συνεχίστηκαν έως την εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της μεβακιζουμάμπης 5 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες στο 5-FU/FA είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, σημαντικά μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και μία τάση για μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωση, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία με 5-FU/FA μόνο.

AVF0780g

Αυτή ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης, κλινική δοκιμή φάσης II η οποία εξέταζε την μεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με 5-FU/FA ως πρώτης γραμμής θεραπεία στον μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Η διάμεση ηλικία ήταν 64 έτη. Ποσοστό 19 % των ασθενών είχε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία και ποσοστό 14 % είχε λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία. Εβδομήντα ένας ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν bolus 5-FU/FA ή 5-FU/FA + μεβακιζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Μία τρίτη ομάδα 33 ασθενών έλαβε bolus 5-FU/FA + μεβακιζουμάμπη (10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της δοκιμής ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη. Η προσθήκη 5 mg/kg μεβακιζουμάμπης στο 5-FU/FA κάθε δύο εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωσης χωρίς εξέλιξη και μία τάση για μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωσης, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία 5-FU/FA μόνο (βλέπε Πίνακα 5). Αυτά τα στοιχεία αποτελεσματικότητας είναι συμβατά με τα αποτελέσματα από τη δοκιμή AVF2107g.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες AVF0780g και AVF2192g στις οποίες εξετάστηκε η μεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με 5-FU/FA-χημειοθεραπεία συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τις μελέτες AVF0780g και AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + μεβακιζουμ άμπη ^a	5-FU/FA + μεβακιζουμ άμπη ^b	5-FU/FA + εικονικό φάρμακο	5-FU/FA + μεβακιζουμ άμπη
Αριθμός Ασθενών	36	35	33	105	104
Συνολική επιβίωση					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % Διάστημα εμπιστοσύνης				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Σχετικός κίνδυνος ^c	-	0,52	1,01		0,79
τιμή p		0,073	0,978		0,16
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Σχετικός κίνδυνος		0,44	0,69		0,5
τιμή p	-	0,0049	0,217		0,0002
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης					
Ποσοστό (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % Διάστημα εμπιστοσύνης	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
τιμή p		0,029	0,43		0,055
Διάρκεια της ανταπόκρισης					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	ΔΕ	9,3	5,0	6,8	9,2
Εκατοστιαία θέση 25 - 75 (μήνες)	5,5 - ΔΕ	6,1 - ΔΕ	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^b 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^c Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε.

5-FU/FA = 5-φθοριοουρακίλη/φολινικό οξύ

NO16966

Αυτή ήταν μια κλινική δοκιμή φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή (για την μπεβακιζουμάμπη) η οποία διερεύνησε το συνδυασμό της μπεβακιζουμάμπης 7,5 mg/kg με από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (XELOX) που χορηγήθηκε σε σχήμα 3 εβδομάδων, ή μπεβακιζουμάμπη 5 mg/kg σε συνδυασμό με λευκοβορίνη και φθοριοουρακίλη bolus που ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4), που χορηγήθηκε σε σχήμα 2 εβδομάδων. Η δοκιμή περιείχε δύο μέρη: ένα αρχικό μέρος μη τυφλού 2-σκελών (Μέρος Ι) στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες (XELOX και FOLFOX-4) και ένα διαδοχικό 2 × 2 παραγοντικό μέρος με 4 σκέλη (Μέρος ΙΙ) στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες (XELOX + εικονικό φάρμακο, FOLFOX-4 + εικονικό φάρμακο, XELOX + μπεβακιζουμάμπη, FOLFOX-4 + μπεβακιζουμάμπη). Στο Μέρος ΙΙ, η θεραπεία ήταν διπλή τυφλή αναφορικά με την μπεβακιζουμάμπη.

Περίπου 350 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κάθε ένα από τα 4 σκέλη της δοκιμής στο Μέρος ΙΙ αυτής της δοκιμής.

Πίνακας 6 Θεραπευτικά σχήματα στη δοκιμή NO16966 (mCRC)

	Θεραπεία	Δόση έναρξης	Σχήμα
FOLFOX-4 ή FOLFOX-4 + μπεβακιζουμάμπη	Οξαλιπλατίνη	85 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1
	Leucovorin	200 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Leucovorin την ημέρα 1 και 2
	5-φθοριοουρακίλη	400 mg/m ² ενδοφλέβια bolus, 600 mg/ m ² ενδοφλέβια 22 ώρες	5-φθοριοουρακίλη ενδοφλέβια bolus/έγχυση, καθεμιά τις ημέρες 1 και 2
	Εικονικό Φάρμακο ή μπεβακιζουμάμπη	5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 min	Ημέρα 1, πριν το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες
XELOX ή XELOX+ μπεβακιζουμάμπη	Οξαλιπλατίνη	130 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1
	Καπεσιταβίνη	1.000 mg/m ² από στόματος 2 φορές ημερησίως	Από στόματος καπεσιταβίνη 2 φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες (ακολουθείται από 1 εβδομάδα διακοπή θεραπείας)
	Εικονικό Φάρμακο ή μπεβακιζουμάμπη	7,5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 min	Ημέρα 1, πριν το XELOX, 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες

5-φθοριοουρακίλη: ενδοφλέβια bolus ένεση αμέσως μετά το leucovorin

mCRC = μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού

FOLFOX-4 = leucovorin συν 5-φθοριοουρακίλη bolus, που ακολουθείται από έγχυση 5-φθοριοουρακίλης, με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη

XELOX = από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας της δοκιμής ήταν η διάρκεια της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Σε αυτή τη δοκιμή, υπήρχαν 2 κύριοι στόχοι: ναδειχθεί ότι το XELOX δεν είναι κατώτερο του FOLFOX-4 και ναδειχθεί ότι η μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία FOLFOX-4 ή XELOX ήταν ανώτερη από τη χημειοθεραπεία μόνο. Οι δύο κύριοι στόχοι επιτεύχθηκαν:

- Μη κατωτερότητα των σκελών που περιέχουν XELOX συγκριτικά με τα σκέλη που περιέχουν FOLFOX-4 στη συνολική σύγκριση αποδείχθηκε αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση στον επιλεγμένο ανά πρωτόκολλο πληθυσμό.

- Ανωτερότητα των σκελών που περιέχουν μπεβακιζουμάμπη έναντι των σκελών με χημειοθεραπεία μόνο στη συνολική σύγκριση αποδείχθηκε αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (Πίνακας 7).

Δευτερεύουσες αναλύσεις της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, βασισμένες στην αξιολόγηση απαντήσεων «σε θεραπεία», επιβεβαίωσαν το σημαντικά ανώτερο κλινικό όφελος σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με μπεβακιζουμάμπη (αναλύσεις φαίνονται στον Πίνακα 7), σε συμφωνία με το στατιστικά σημαντικό όφελος που παρατηρείται στην συγκεντρωτική ανάλυση.

Πίνακας 7 Κύρια Στοιχεία Αποτελεσματικότητας για την ανάλυση ανωτερότητας (ITT πληθυσμός, δοκιμή NO16966)

Καταληκτικό σημείο (μήνες)	FOLFOX-4 ή XELOX + Εικονικό φάρμακο (n = 701)	FOLFOX-4 ή XELOX + bevacizumab (n = 699)	Τιμή P
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο			
Διάμεση PFS**	8,0	9,4	0,0023
Σχετικός Κίνδυνος (97,5 % CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Δευτερείον καταληκτικό σημείο			
Διάμεση PFS (σε θεραπεία)**	7,9	10,4	< 0,0001
Σχετικός Κίνδυνος (97,5 % CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Ποσοστό Συνολικής Ανταπόκρισης (αξιολόγηση ερευνητή)**	49,2 %,	46,5 %	
Διάμεση Συνολική Επιβίωση*	19,9	21,2	0,0769
Σχετικός Κίνδυνος (97,5 % CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Ανάλυση συνολικής επιβίωσης σε προκαθορισμένο αριθμό ασθενών στις 31 Ιανουαρίου 2007.

** Πρωταρχική ανάλυση σε προκαθορισμένο αριθμό ασθενών στις 31 Ιανουαρίου 2006.

^a Σχετικό με το σκέλος ελέγχου.

FOLFOX-4 = leucovorin συν 5-φθοριοουρακίλη bolus, που ακολουθείται από έγχυση 5-φθοριοουρακίλης, με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη

XELOX = από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη

Στη θεραπευτική υποομάδα FOLFOX, η διάμεση PFS ήταν 8,6 μήνες στο εικονικό φάρμακο και 9,4 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν μπεβακιζουμάμπη, HR = 0,89, 97,5 % CI = [0,73 , 1,08], τιμή p = 0,1871, τα αντίστοιχα αποτελέσματα στη θεραπευτική υποομάδα XELOX ήταν 7,4 έναντι 9,3 μήνες, HR = 0,77, 97,5 % CI = [0,63 , 0,94], τιμή p = 0,0026.

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 20,3 μήνες στο εικονικό φάρμακο και 21,2 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν μπεβακιζουμάμπη στη θεραπευτική υποομάδα FOLFOX, HR = 0,94, 97,5 % CI = [0,75 , 1,16], τιμή p = 0,4937, τα αντίστοιχα αποτελέσματα στη θεραπευτική υποομάδα XELOX ήταν 19,2 έναντι 21,4 μήνες, HR = 0,84, 97,5 % CI = [0,68 , 1,04], τιμή p = 0,0698.

ECOG E3200

Αυτή ήταν φάσης III, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή που διερευνά το συνδυασμό της μπεβακιζουμάμπης 10 mg/kg με λευκοβορίνη και 5-φθοριοουρακίλη bolus η οποία ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4), που χορηγήθηκε σε σχήμα 2 εβδομάδων σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή (δεύτερης γραμμής) με προχωρημένο κολοορθικό καρκίνο. Στα σκέλη χημειοθεραπείας, στο σχήμα FOLFOX-4 χορηγήθηκαν οι ίδιες δόσεις και σχήμα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 για τη δοκιμή NO16966.

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας της δοκιμής ήταν η συνολική επιβίωση, που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. 829 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (292 FOLFOX-4, 293 μπεβακιζουμάμπη + FOLFOX-4 και 244 μονοθεραπεία με μπεβακιζουμάμπη). Η προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης στο FOLFOX-4 είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης. Επίσης, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και στο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + μπεβακιζουμάμπη^a
Αριθμός ασθενών	292	293
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος (μήνες)	10,8	13,0
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Σχετικός Κίνδυνος ^b	0,751 (τιμή p = 0,0012)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεσος (μήνες)	4,5	7,5
Σχετικός Κίνδυνος	0,518 (τιμή p < 0,0001)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης		
Ποσοστό	8,6 %	22,2 %
	(τιμή p < 0,0001)	

^a 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες

^b Σχετικό με το σκέλος ελέγχου

FOLFOX-4 = leucovorin συν 5-φθοριοουρακίλη bolus, που ακολουθείται από έγχυση 5-φθοριοουρακίλης, με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια της συνολικής επιβίωσης μεταξύ ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μπεβακιζουμάμπη συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν αγωγή με FOLFOX-4. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν κατώτερα στο σκέλος μονοθεραπείας με μπεβακιζουμάμπη συγκριτικά με το σκέλος FOLFOX-4.

ML18147

Αυτή ήταν μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισημάνσης δοκιμή όπου μελετήθηκε η μπεβακιζουμάμπη 5,0 mg / kg κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg / kg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη έναντι χημειοθεραπείας με βάση την φθοριοπυριμιδίνη και μόνο σε ασθενείς με mCRC που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου στο σχήμα θεραπείας της πρώτης γραμμής που περιείχε μπεβακιζουμάμπη.

Οι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο mCRC και εξέλιξη της νόσου τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 μέσα σε 3 μήνες μετά τη διακοπή της μπεβακιζουμάμπης ως θεραπεία πρώτης γραμμής για να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη /οξαλιπλατίνη ή την φθοριοπυριμιδίνη / ιρινοτεκάνη (η χημειοθεραπεία εναλλάχθηκε ανάλογα με τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής) με ή χωρίς μπεβακιζουμάμπη. Η αγωγή χορηγήθηκε μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η πρωταρχική μέτρηση της έκβασης ήταν η συνολική επιβίωση που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.

Τυχαιοποιήθηκε ένα σύνολο από 820 ασθενείς. Η προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης σε χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης σε ασθενείς με mCRC που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου στο σχήμα θεραπείας της πρώτης γραμμής που περιείχε μπεβακιζουμάμπη (ITT = 819) (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9 Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ML18147 (ITT πληθυσμός)

	ML18147	
	Χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη / ιρινοτεκάνη ή φθοριοπυριμιδίνη /οξαλιπλατίνη	Χημειοθεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη / ιρινοτεκάνη ή φθοριοπυριμιδίνη /οξαλιπλατίνη + μπεβακίζουμάμπη ^α
Αριθμός ασθενών	410	409
Συνολική επιβίωση		
Διάρκεια (μήνες)	9,8	11,2
Σχετικός Κίνδυνος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	0,81 (0,69, 0,94) (τιμή p = 0,0062)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάρκεια (μήνες)	4,1	5,7
Σχετικός Κίνδυνος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	0,68 (0,59, 0,78) (τιμή p < 0,0001)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)		
Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση	406	404
Ποσοστό	3,9%	5,4%
	(τιμή p = 0,3113)	

^α 5,0 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες

Παρατηρήθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλό και στα δύο σκέλη θεραπείας και η διαφορά δεν ήταν σημαντική.

Στη μελέτη E3200 χρησιμοποιήθηκε μία ισοδύναμη δόση μπεβακίζουμάμπης 5 mg/kg/εβδομάδα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μπεβακίζουμάμπη, ενώ στη μελέτη ML18147 χρησιμοποιήθηκε μία ισοδύναμη δόση μπεβακίζουμάμπης 2,5 mg/kg/εβδομάδα σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μπεβακίζουμάμπη. Μία διασταυρούμενη σύγκριση των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των μελετών περιορίζεται από τις διαφορές μεταξύ αυτών των μελετών, ιδιαίτερα στους πληθυσμούς των ασθενών, στην προηγούμενη έκθεση σε μπεβακίζουμάμπη και στα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Και οι δύο ισοδύναμες δόσεις μπεβακίζουμάμπης 5 mg/kg/εβδομάδα και 2,5 mg/kg/εβδομάδα απέδωσαν στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (HR (Σχετικός κίνδυνος) 0,751 στη μελέτη E3200, HR 0,81 στη μελέτη ML18147) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (HR 0,518 στη μελέτη E3200, HR 0,68 στη μελέτη ML18147). Όσον αφορά την ασφάλεια, υπήρξε υψηλότερη συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων συμβάντων Βαθμού 3-5 στη μελέτη E3200 συγκριτικά με τη μελέτη ML18147.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

Δύο μεγάλες δοκιμές φάσης III σχεδιάστηκαν ώστε να διερευνήσουν το θεραπευτικό όφελος της μπεβακίζουμάμπης σε συνδυασμό με δύο μεμονωμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως μετρήθηκε από το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του PFS. Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS.

Παρακάτω συνοψίζονται τα αποτελέσματα του PFS για τους μεμονωμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται στην ένδειξη:

- Μελέτη E2100 (πακλιταξέλη)
 - ο Διάρκεια αύξηση PFS κατά 5,6 μήνες, HR 0,421 (p < 0,0001, 95% CI 0,343 ; 0,516)
- Μελέτη AVF3694g (καπεσιταβίνη)
 - ο Διάρκεια αύξηση PFS κατά 2,9 μήνες, HR 0,69 (p = 0,0002, 95% CI 0,56 ; 0,84)

Περισσότερες λεπτομέρειες για κάθε μελέτη και τα αποτελέσματα παρέχονται παρακάτω.

ECOG E2100

Η δοκιμή E2100 ήταν ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε την μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τον τοπικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για τοπικά υποτροπιάζοντα και μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με πακλιταξέλη μόνο (90 mg/m² ενδοφλέβια πάνω από 1 ώρα μια φορά την εβδομάδα για τις τρεις από τις τέσσερις εβδομάδες) ή σε συνδυασμό με μπεβακιζουμάμπη (10 mg/kg ενδοφλέβια έγχυση κάθε δύο εβδομάδες). Προηγουμένως επιτρεπόταν η ορμονική θεραπεία για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου. Η συμπληρωματική θεραπεία με ταξάνες είχε επιτραπεί μόνο εφόσον είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν την εισαγωγή στη δοκιμή. Εκ των 722 ασθενών της δοκιμής, η πλειοψηφία τους είχε HER2-αρνητική νόσο (90 %), με ένα μικρό αριθμό ασθενών με άγνωστη (8 %) ή επιβεβαιωμένη HER2-θετική κατάσταση (2 %), οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ή κρίθηκαν ακατάλληλοι για θεραπεία με trastuzumab. Επιπλέον, το 65 % των ασθενών έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένου του 19 % πριν ταξάνες και 49 % πριν ανθρακυκλίνες. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εξαιρέθηκαν, συμπεριλαμβανομένων αυτών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία ή είχαν χειρουργημένες βλάβες του εγκεφάλου.

Στη δοκιμή E2100, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Σε περιπτώσεις όπου απαιτήθηκε πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας, η θεραπεία με την μπεβακιζουμάμπη συνεχίστηκε ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς ήταν παρόμοια στα σκέλη της δοκιμής. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της δοκιμής ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), η οποία βασίστηκε στην αξιολόγηση της δοκιμής από τους ερευνητές ως προς την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, διενεργήθηκε επίσης μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10: Δοκιμή E2100 στοιχεία αποτελεσματικότητας

Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου				
	Αξιολόγηση ερευνητή*		Αξιολόγηση IRF	
	Πακλιταξέλη (n = 354)	Πακλιταξέλη /μπεβακιζουμάμπη (n = 368)	Πακλιταξέλη (n = 354)	Πακλιταξέλη /μπεβακιζουμάμπη (n = 368)
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες)	5,8	11,4	5,8	11,3
Σχετικός κίνδυνος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	0,421 (0,343 0,516)		0,483 (0,385 0,607)	
Τιμή p	<0,0001		<0,0001	
Ποσοστά ανταπόκρισης (για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο)				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRF	
	Πακλιταξέλη (n = 273)	Πακλιταξέλη /μπεβακιζουμάμπη (n = 252)	Πακλιταξέλη (n = 243)	Πακλιταξέλη /μπεβακιζουμάμπη (n = 229)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	23,4	48,0	22,2	49,8
Τιμή p	<0,0001		<0,0001	

* Πρωταρχική ανάλυση

IRF = ανεξάρτητο ίδρυμα αξιολόγησης

Συνολική επιβίωση		
	Πακλιταξέλη (n = 354)	Πακλιταξέλη /μπεβακίζουμάμπη (n=368)
Διάρκεια συνολική επιβίωση (μήνες)	24,8	26,5
Σχετικός κίνδυνος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	0,869 (0,722, 1,046)	
Τιμή p	0,1374	

Το κλινικό όφελος της μπεβακίζουμάμπης όπως μετρήθηκε από την PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος χωρίς τη νόσο, του αριθμού μεταστατικών κέντρων, πριν τη λήψη συμπληρωματικής χημειοθεραπείας και της κατάστασης υποδοχέα οιστρογόνου (ER)).

AVF3694g

Η μελέτη AVF3694g ήταν μια φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σχεδιασμένη με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μπεβακίζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία και εικονικό φάρμακο ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με HER2-αρνητικό μεταστατικό ή τοπικά υποτροπιάζοντα καρκίνο του μαστού.

Η χημειοθεραπεία επιλέχθηκε κατά την κρίση του ερευνητή πριν την τυχαιοποίηση σε αναλογία 2:1 για χορήγηση είτε χημειοθεραπείας με μπεβακίζουμάμπη ή χημειοθεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιλογές της χημειοθεραπείας συμπεριλάμβαναν καπεσιταβίνη, ταξάνη (πακλιταξέλη προσδεσμένη σε πρωτεΐνη, δοσεταξέλη), παράγοντες με βάση την ανθρακυκλίνη (δοξορουβικίνη / κυκλοφωσφαμίδη, επιρουβικίνη / κυκλοφωσφαμίδη, 5-φθοριοουρακίλη / δοξορουβικίνη / κυκλοφωσφαμίδη, 5-φθοριοουρακίλη / επιρουβικίνη / κυκλοφωσφαμίδη) χορηγούμενοι κάθε τρεις εβδομάδες (q3w). Η μπεβακίζουμάμπη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση των 15 mg / kg q3w.

Η μελέτη περιελάμβανε μια τυφλή φάση θεραπείας, μια προαιρετική ανοικτής επισήμανσης φάση μετά την εξέλιξη, καθώς και επιβίωση στη φάση παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια της τυφλής φάσης της θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία και φαρμακευτικό προϊόν (μπεβακίζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο) κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τοξικότητας που περιόρισε τη θεραπεία, ή θάνατο. Σε τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που εισήλθαν στην προαιρετική φάση ανοικτής επισήμανσης θα μπορούσαν να λάβουν ανοικτής επισήμανσης μπεβακίζουμάμπη σε συνδυασμό με ένα ευρύ φάσμα θεραπειών δεύτερης γραμμής.

Οι στατιστικές αναλύσεις διεξάχθηκαν ανεξάρτητα για 1) ασθενείς που έλαβαν καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με μπεβακίζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο 2) ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη σε ταξάνη ή βασισμένη σε ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με μπεβακίζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το PFS από την αξιολόγηση του ερευνητή. Επιπλέον, το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο επίσης εκτιμήθηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (IRC).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης από τις καθορισμένες τελικές αναλύσεις του πρωτοκόλλου για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και για τα ποσοστά ανταπόκρισης για την ανεξάρτητη κοόρτη της καπεσιταβίνης από τη μελέτη AVF3694g παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Τα αποτελέσματα από μια διερευνητική ανάλυση (περίπου το 46% των ασθενών απεβίωσε) συνολικής επιβίωσης που περιλαμβάνουν επιπλέον 7 μήνες παρακολούθησης παρουσιάζονται επίσης. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβε μπεβακίζουμάμπη στη φάση ανοικτής επισήμανσης ήταν 62,1% στο σκέλος καπεσιταβίνης + εικονικού φαρμάκου και 49,9 % στο σκέλος καπεσιταβίνης + μπεβακίζουμάμπη.

Πίνακας 11 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη μελέτη AVF3694g: – Καπεσιταβίνη^α και μπεβακιζουμάμπη/Εικονικό Φάρμακο (Cap+ μπεβακιζουμάμπη/PI)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^β				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Εκτίμηση ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + μπεβακιζουμάμπη (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + μπεβακιζουμάμπη (n = 409)
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) (μήνες)	5,7	8,6	6,2	9,8
Σχετικός κίνδυνος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	0,69 (0,56 ; 0,84)		0,68 (0,54 ; 0,86)	
Τιμή p	0,0002		0,0011	
Ποσοστό ανταπόκρισης (για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο) ^β				
	Cap + PI (n = 161)		Cap + μπεβακιζουμάμπη (n = 325)	
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	23,6		35,4	
Τιμή p	0,0097			
Συνολική επιβίωση ^β				
Σχετικός κίνδυνος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	0,88 (0,69 , 1,13)			
Τιμή p (διερευνητική)	0,33			

^α 1.000 mg/m² από του στόματος δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες

^β Η στρωματοποιημένη ανάλυση συμπεριλάμβανε όλα τα συμβάντα υποτροπής και θανάτων εκτός εκείνων όπου η θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου (NPT) ξεκίνησε πριν την τεκμηριωμένη υποτροπή- αυτοί οι ασθενείς αξιολογήθηκαν στην τελευταία εκτίμηση του όγκου πριν την αρχή της NPT

Πραγματοποιήθηκε μια μη στρωματοποιημένη ανάλυση του PFS (που αξιολογήθηκε από ερευνητή), η οποία δεν αξιολόγησε τη θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου πριν από την εξέλιξη της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων ήταν πολύ παρόμοια με τα πρωταρχικά αποτελέσματα του PFS.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Θεραπεία πρώτης γραμμής του μη πλακώδους NSCLC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβακιζουμάμπης ως πρώτης γραμμής θεραπεία των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) εκ πλακώδους επιθηλίου, μελετήθηκε με προσθήκη χημειοθεραπείας με πλατίνα στις μελέτες E4599 και BO17704. Έχει αποδειχθεί όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση στη δοκιμή E4599 με μια δόση του bevacuzimab των 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες. Η δοκιμή BO17704 έδειξε ότι οι δύο δόσεις της μπεβακιζουμάμπης των 7,5 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες και 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες έδειξαν αύξηση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη και στο ποσοστό ανταπόκρισης.

E4599

Η E4599 ήταν ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολόγησε την μπεβακιζουμάμπη ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου III με κακοήγη πλευριτική συλλογή) NSCLC εκτός από επικρατούσα εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογία.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με πλατίνα (πακλιταξέλη 200 mg/m²) και καρβοπλατίνη AUC = 6,0 και οι δύο με ενδοφλέβια χορήγηση (ΠΚ) την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλους ή ΠΚ σε συνδυασμό με μπεβακιζουμάμπη σε μια δόση των 15 mg/m² ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Μετά την ολοκλήρωση των 6 κύκλων χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη -πακλιταξέλη ή με την πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς στο σκέλος μπεβακιζουμάμπης + καρβοπλατίνης-πακλιταξέλη συνέχισαν

να λαμβάνουν την μπεβακιζουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου. 878 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στα δύο σκέλη.

Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, από τους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία της δοκιμής, το 32,2 % (136/422) των ασθενών έλαβαν 7-12 δόσεις μπεβακιζουμάμπης και 21,1 % (89/422) των ασθενών έλαβαν 13 ή περισσότερες δόσεις μπεβακιζουμάμπης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διάρκεια επιβίωσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή E4599

	Σκέλος 1 Καρβοπλατίνη / πακλιταξέλη	Σκέλος 2 Καρβοπλατίνη / πακλιταξέλη + μπεβακιζουμάμπη 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	444	434
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	10,3	12,3
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0,80 (p = 0,003) (0,69, 0,93)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	4,8	6,4
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0,65 (p < 0,0001) (0,56, 0,76)	
Συνολική ανταπόκριση		
Ποσοστό (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Σε μια διερευνητική ανάλυση, το οφέλος της μπεβακιζουμάμπης στη συνολική επιβίωση αποφάνθηκε μικρότερο στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι δεν είχαν αδenoκαρκίνωμα ιστολογίας.

BO17704

Η δοκιμή BO17704 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III της μπεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη και τη γεμισιταβίνη έναντι εικονικού φαρμάκου, σισπλατίνης και γεμισιταβίνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου III με μεταστάσεις λεμφαδένων υπερκλειδίων βόθρων ή με κακοήθης πλευριτική συλλογή ή περικαρδιακή συλλογή) NSCLC εκτός από επικρατούσα ιστολογία εκ πλακωδών κυττάρων, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τη δοκιμή συμπεριέλαβαν τη διάρκεια της συνολικής επιβίωσης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με πλατίνη, σισπλατίνη 80 mg/m² ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 και γεμισιταβίνη 1.250 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλους (ΣΓ) ή ΣΓ σε συνδυασμό με μπεβακιζουμάμπη σε μια δόση 7,5 ή 15 mg/kg ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Στα σκέλη που περιείχαν μπεβακιζουμάμπη επιτράπηκε στους ασθενείς να λάβουν μπεβακιζουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες ως την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Τα αποτελέσματα της δοκιμής δείχνουν ότι το 94 % (277/296) των κατάλληλων ασθενών για ένταξη συνέχισαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία με μπεβακιζουμάμπη στον κύκλο 7. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 62 %) συνέχισαν να λαμβάνουν ποικίλες αντικαρκινικές θεραπείες μη καθορισμένες με πρωτόκολλο, οι οποίες πιθανόν να έχουν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή BO17704

	Σισπλατίνη / Γεμισταβίνη+ εικονικό φάρμακο	Σισπλατίνη / Γεμισταβίνη+μπεβα κιζουμάμπη 7,5 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες	Σισπλατίνη / Γεμισταβίνη + μπεβακιζουμάμπη 15 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	347	345	351
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη			
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)		0,75 (0,62 ; 0,91)	0,82 (0,68 ; 0,98)
Καλύτερο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ^α	20,1 %	34,1 % (p < 0,0001)	30,4 % (p = 0,0023)

^α ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

Συνολική επιβίωση			
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)		0,93 (0,78, 1,11)	1,03 (0,86, 1,23)

Θεραπεία πρώτης γραμμής του μη πλακώδους NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR σε συνδυασμό με ερλοτινίμη
JO25567

Η μελέτη JO25567 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική φάσης II μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ερλοτινίμη σε ασθενείς με μη πλακώδες NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφή εξονίου 19 ή μετάλλαξη εξονίου 21 L858R) , οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για στάδιου ΙΙΒ/ΙV ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει αξιολόγησης από ανεξάρτητη αρχή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν την συνολική επιβίωση, το ποσοστό ανταπόκρισης,, το ποσοστό ελέγχου της νόσου, την διάρκεια της ανταπόκρισης και την ασφάλεια.

Η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR προσδιορίστηκε για κάθε ασθενή πριν από τη διαλογή αυτών και 154 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ερλοτινίμη + μπεβακιζουμάμπη (ερλοτινίμη 150 mg από του στόματος ημερησίως + μπεβακιζουμάμπη [15 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες]) ή μονοθεραπεία με ερλοτινίμη (150 mg από στόματος ημερησίως) μέχρι την εξέλιξη της νόσου (PD) ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε περίπτωση μη εμφάνισης PD, η διακοπή ενός φαρμάκου της υπό μελέτη θεραπείας στο σκέλος ερλοτινίμης + μπεβακιζουμάμπης δεν απαιτούσε τη διακοπή του άλλου φαρμάκου της υπό μελέτη θεραπείας όπως οριζόταν στο πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14 Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή JO25567

	Ερλοτινίμπη N = 77 [#]	Ερλοτινίμπη + μπεβακιζουμάμπη N = 75 [#]
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη^ (μήνες)		
Διάμεσος	9,7	16,0
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0,54 (0,36, 0,79)	
Τιμή-p	0,0015	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
Ποσοστό (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Τιμή-p	0,4951	
Συνολική επιβίωση* (μήνες)		
Διάμεσος	47,4	47,0
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0,81 (0,53, 1,23)	
Τιμή-p	0,3267	

Συνολικά 154 ασθενείς (κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1) τυχαιοποιήθηκαν. Ωστόσο, δύο από τους τυχαιοποιημένους ασθενείς διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη πριν από τη λήψη οποιασδήποτε υπό μελέτη θεραπείας.

[^] Τυφλή, επανεξέταση από ανεξάρτητη αρχή (κύρια ανάλυση καθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου).

* Διερευνητική ανάλυση: Στην τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) στο cut-off των κλινικών δεδομένων στις 30 Οκτωβρίου 2017, περίπου 59 % των ασθενών είχε πεθάνει.

CI, Διάστημα Εμπιστοσύνης; HR, Αναλογία κινδύνου από μη στρωματοποιημένη ανάλυση παλινδρόμησης Cox; ΔΕ, δεν επιτεύχθηκε.

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός καρκίνος νεφρών (mRCC)

Η μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο νεφρών (BO17705)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III, η οποία διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α (IFN) έναντι μόνο IFN άλφα-2α ως πρώτης γραμμής θεραπεία στον προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο νεφρών. Οι 649 τυχαιοποιημένοι ασθενείς (641 έλαβαν αγωγή) είχαν φυσική κατάσταση κατά Karnofsky (KPS) ≥ 70 %, χωρίς μεταστάσεις του ΚΝΣ και επαρκή λειτουργία των οργάνων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή για πρωτοπαθές νεφρικό καρκίνωμα. Χορηγήθηκε μπεβακιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Χορηγήθηκε IFN άλφα-2α μέχρι 52 εβδομάδες ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου στη συνιστώμενη αρχική δόση των 9 MIU τρεις φορές την εβδομάδα, επιτρέποντας μείωση της δόσης σε 3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα σε δύο στάδια. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανάλογα με τη χώρα και τη βαθμολογία Motzer και τα θεραπευτικά σκέλη έδειξαν ότι ήταν σε καλή ισορροπία με τους προγνωστικούς παράγοντες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν η συνολική επιβίωση, με επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανομένης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης στην IFN-άλφα-2α αύξησε σημαντικά το PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί μέσω μιας ανεξάρτητης ακτινολογικής ανασκόπησης. Εντούτοις, η αύξηση του κύριου καταληκτικού σημείου της συνολικής επιβίωσης κατά 2 μήνες δεν ήταν σημαντική (HR 0,91). Υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 63 % IFN-εικονικό φάρμακο, 55 % μπεβακιζουμάμπη/IFN) έλαβε μετά το τέλος της δοκιμής, ποικίλες μη καθορισμένες αντικαρκινικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίοι πιθανόν να είχαν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15 Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή BO17705

	BO17705	
	Εικονικό φάρμακο+ IFN^a	Μπεβακισουμάμπη^b + IFN^a
Αριθμός ασθενών	322	327
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάρκεια (μήνες)	5,4	10,2
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0,63 (0,52, 0,75)	
Τιμή-p	< 0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (%) σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο		
N	289	306
Ποσοστό ανταπόκρισης	12,8 %	31,4 %
Τιμή-p	< 0,0001	

^a Interferon άλφα-2α 9 MIU 3 φορές/εβδομάδα

^b Μπεβακισουμάμπη 10 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες

IFN = interferon

Συνολική επιβίωση		
Διάρκεια (μήνες)	21,3	23,3
Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	0,91 (0,76, 1,10)	
Τιμή-p	0,3360	

Ένα διερευνητικό πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης Cox με αντίστροφη επιλογή προσδιόρισε ότι οι παρακάτω προγνωστικοί παράγοντες κατά την έναρξη της μελέτης συσχετίστηκαν ισχυρά με την επιβίωση ανεξάρτητα από τη θεραπεία: φύλο, φορτίο λευκοκυττάρων, απώλεια σωματικού βάρους στους 6 μήνες πριν την ένταξη στη δοκιμή, αριθμός μεταστατικών εστιών, άθροισμα μέγιστων διαμέτρων στις βλάβες-στόχους, βαθμολογία Motzer. Η προσαρμογή αυτών των παραγόντων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σχετικού κινδύνου στο 0,78 (95 % CI [0,63;0,96], $p = 0,0219$), υποδηλώνοντας μείωση κατά 22 % στον κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς στο σκέλος μπεβακισουμάμπης + IFN άλφα-2α συγκριτικά με το σκέλος IFN άλφα-2α.

Ενενήντα επτά (97) ασθενείς στο σκέλος της IFN άλφα-2α και 131 ασθενείς στο σκέλος της μπεβακισουμάμπης μείωσαν τη δόση της IFN-άλφα-2α από 9 MIU σε 6 είτε σε 3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα όπως προκαθορίστηκε στο πρωτόκολλο. Η μείωση δόσης της IFN άλφα-2α δεν έδειξε να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με μπεβακισουμάμπη + IFN άλφα-2α βάσει των ποσοστών του PFS χωρίς συμβάντα, όπως αποδείχθηκε από την ανάλυση υποομάδας. Οι 131 ασθενείς στο σκέλος μπεβακισουμάμπης + IFN άλφα-2α που μείωσαν και διατήρησαν τη δόση IFN άλφα-2α σε 6 ή σε 3 MIU κατά τη διάρκεια της δοκιμής, παρουσίασαν ποσοστά 6μήνου, 12μήνου και 18μήνου PFS χωρίς συμβάντα 73, 52 και 21 % αντίστοιχα, συγκριτικά με 61, 43 και 17 % στο συνολικό ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν μπεβακισουμάμπη + IFN άλφα-2α.

AVF2938

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή φάσης II η οποία διερεύνησε τη χρήση της μπεβακισουμάμπης 10 mg/kg σε δοσολογικό σχήμα δύο εβδομάδων με την ίδια δόση μπεβακισουμάμπης σε συνδυασμό με 150 mg ερλοτινίμπης ημερησίως, σε ασθενείς με διανογκυτταρικό μεταστατικό RCC. Το σύνολο 104 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία σε αυτή τη δοκιμή, οι 53 με μπεβακισουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και εικονικό φάρμακο και 51 με μπεβακισουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ερλοτινίμπη 150 mg ημερησίως. Η ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου δεν έδειξε διαφορά μεταξύ του σκέλους μπεβακισουμάμπης + εικονικού φαρμάκου και του σκέλους μπεβακισουμάμπης + ερλοτινίμπης (διάρκεια συνολική επιβίωση 8,5 έναντι 9,9 μήνες). 7 ασθενείς σε κάθε σκέλος είχαν αντικειμενική ανταπόκριση. Η προσθήκη της ερλοτινίμπης στην μπεβακισουμάμπη δεν είχε ως έκβαση τη βελτίωση στη OS (HR = 1,764, $p = 0,1789$), τη διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης (6,7 έναντι 9,1 μήνες) ή το χρόνο έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (HR = 1,172, $p = 0,5076$).

Η δοκιμή φάσης II ήταν τυχαιοποιημένη, η οποία διεξήχθη για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 116 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μπεβακιζουμάμπη 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (n=39), 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (n = 37), ή εικονικό φάρμακο (n = 40). Μια ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι υπήρξε σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα των 10 mg/kg σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος, 2,55, $p < 0,001$). Υπήρξε μια μικρή διαφορά οριακής σημασίας, μεταξύ του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα των 3 mg/kg και αυτού στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος, 1,26, $p = 0,053$). Τέσσερις ασθενείς είχαν αντικειμενική (μερική) ανταπόκριση και όλοι είχαν λάβει δόση των 10 mg/kg μπεβακιζουμάμπης. Η συνολική αντικειμενική αναπόκριση για τη δόση 10 mg/kg ήταν 10 %.

Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών, ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου
Αρχική θεραπεία καρκίνου ωοθηκών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβακιζουμάμπης στην αρχική θεραπεία (Front-Line) των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μελετήθηκαν σε δύο μελέτες φάσης III (GOG-0218 και BO17707) όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της προσθήκης της μπεβακιζουμάμπης σε καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη σε σύγκριση με το σχήμα χημειοθεραπείας μόνο.

GOG-0218

Η μελέτη GOG-0218 ήταν μια φάσης III πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη τριών σκελών όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της προσθήκης της μπεβακιζουμάμπης σε εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) σε ασθενείς με προχωρημένο (στάδια III B, III C και IV με βάση την έκδοση σταδιοποίησης κατά FIGO με ημερομηνία 1988) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.

Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη ή προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών (π.χ., χημειοθεραπεία, θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης, ή ορμονοθεραπεία) ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα ή στην πύελο, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 1.873 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ίσες αναλογίες στα ακόλουθα 3 σκέλη:

- Σκέλος CPP: Πέντε κύκλοι εικονικού φαρμάκου (ξεκίνησαν στον κύκλο 2) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (AUC6) και πακλιταξέλη (175 mg/m²) για 6 κύκλους που ακολουθείται από εικονικό φάρμακο μόνο, για σύνολο έως και 15 μήνες θεραπείας
- Σκέλος CPB15: Πέντε κύκλοι μπεβακιζουμάμπης (15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες ξεκίνησαν στον κύκλο 2) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (AUC6) και πακλιταξέλη (175 mg/m²) για 6 κύκλους που ακολουθείται από εικονικό φάρμακο μόνο, για σύνολο έως και 15 μήνες θεραπείας
- Σκέλος CPB15+: Πέντε κύκλοι μπεβακιζουμάμπης (15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες ξεκίνησαν στον κύκλο 2) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (AUC6) και πακλιταξέλη (175 mg/m²) για 6 κύκλους που ακολουθείται από συνεχή χορήγηση της μπεβακιζουμάμπης (15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες) ως μονοθεραπεία για σύνολο έως και 15 μήνες θεραπείας

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν λευκές (87% και στα 3 σκέλη), η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη στα σκέλη CPP και CPB15 και 59 έτη στο CPB15+ σκέλος και 29% των ασθενών στο CPP ή CPB15 και 26% στο CPB15+ ήταν πάνω από 65 έτη. Συνολικά περίπου το 50% των ασθενών είχε GOG PS 0 στην έναρξη, 43% GOG PS 1, και 7% GOG PS 2. Οι περισσότερες ασθενείς είχαν επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (82% στο CPP και CPB15, 85% στο CPB15+) που ακολουθείται από πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (16% στο CPP, 15% στο CPB15, 13% στο CPB15+) και καρκίνο των ωαγωγών (1% στο CPP, 3% στο CPB15, 2% στο CPB15+). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν ιστολογικού τύπου ορώδες αδενοκαρκίνωμα (85% στο CPP και CPB15, 86% στο CPB15+). Συνολικά περίπου το 34% των ασθενών σταδίου III κατά FIGO είχαν βέλτιστη ογκομείωση

και μακροσκοπική υπολειμματική νόσο, 40% σταδίου III είχαν υπό-βέλτιστη ογκομείωση, και 26% ήταν ασθενείς σταδίου IV.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το PFS βάσει αξιολόγησης της εξέλιξης της νόσου από τον ερευνητή που βασίστηκε σε ακτινολογικές σαρώσεις ή στα επίπεδα του CA 125, ή σε συμπτωματική επιδείνωση σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Επιπλέον, διεξήχθη μια προκαθορισμένη ανάλυση αξιολόγησης δεδομένων η οποία εξαιρέσε τα συμβάματα εξέλιξης της νόσου με βάση το CA-125, καθώς επίσης και μια ανεξάρτητη ανασκόπηση του PFS, όπως καθορίστηκε από τις ακτινολογικές σαρώσεις.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα στόχο της βελτίωσης του PFS. Σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν αγωγή με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) μόνο στην αρχική θεραπεία (Front-Line), οι ασθενείς που έλαβαν μπεβακιζουμάμπη σε δόση των 15 mg / kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβακιζουμάμπη μόνο (CPB15+), είχαν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS.

Σε ασθενείς που έλαβαν μόνο μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και δεν συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβακιζουμάμπη μόνο (CPB15), δεν παρατηρήθηκε κανένα σημαντικό κλινικό όφελος στο PFS.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16 Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GOG-0218

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Διάρκεια PFS (μήνες)	10,6	11,6	14,7
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
Τιμή-p ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ανταπόκρισης ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15 + (n = 403)
% ασθενών με αντικειμενική	63,4	66,2	66,0
Τιμή-p		0,2341	0,2041
Συνολική επιβίωση (OS) ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15 + (n = 623)
Διάρκεια OS (μήνες)	40,6	38,8	43,8
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
Τιμή-p ³		0,2197	0,0641

¹ Ανάλυση για το PFS καθορισμένη από το πρωτόκολλο GOG, σύμφωνα με αξιολόγηση από τον ερευνητή (δεν εξαιρέθηκαν εξελίξεις της νόσου με βάση το CA-125 ούτε έγιναν εξαιρέσεις για NPT πριν την εξέλιξη της νόσου) με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 25^{ης} Φεβρουαρίου 2010.

² Συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου. Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος.

³ Μονόπλευρη log-rank τιμή-p

⁴ Υπόκειται σε όριο της τιμής-p του 0,0116.

⁵ Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

⁶ Τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε όταν το 46,9% των ασθενών είχε απεβιώσει.

CPP = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/εικονικό φάρμακο

CPB = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/μπεβακιζουμάμπη

Προκαθορισμένες αναλύσεις του PFS διεξήχθησαν, όλες με καταληκτική ημερομηνία της 29ης Σεπτεμβρίου 2009. Τα αποτελέσματα αυτών των προκαθορισμένων αναλύσεων έχουν ως εξής:

- Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο ανάλυση του PFS όπως αυτό αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (χωρίς να εξαιρείται η εξέλιξη της νόσου με βάση το CA-125 ή η θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου [NPT]) δείχνει ένα στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,71 (95% CI: 0,61-0,83,

μονόπλευρη log rank τιμή- $p < 0,0001$) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεσο PFS 10,4 μήνες στο σκέλος CPP και 14,1 μήνες στο σκέλος CPB15+.

- Η πρωταρχική ανάλυση του PFS όπως αυτό αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (εξαιρέθηκαν οι εξελίξεις της νόσου με βάση το CA-125 ή η θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου[NPT]) δείχνει ένα στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, μονόπλευρη log-rank τιμή- $p < 0,0001$) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεσο PFS 12,0 μήνες στο σκέλος CPP και 18,2 μήνες στο σκέλος CPB15+.
- Η ανάλυση του PFS όπως ερμηνεύτηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (η NPT εξαιρέθηκε) δείχνει ένα στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, μονόπλευρη logrank τιμή- $p < 0,0001$) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεσο PFS 13,1 στο σκέλος CPP και 19,1 μήνες στο σκέλος CPB15+.

Η ανάλυση υποομάδων για το PFS ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την κατάσταση της ογκομείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 17. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ευρωστία στην ανάλυση του PFS, όπως φαίνεται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 17 Αποτελέσματα PFS¹ ανάλογα με το στάδιο νόσου και την κατάσταση ογκομείωσης (Debulking status) από τη Μελέτη GOG-0218

Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου ΙΙΙ που είχαν βέλτιστη ογκομείωση ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	12,4	14,3 0,81 (0,62, 1,05)	17,5 0,66 (0,50, 0,86)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου ΙΙΙ που είχαν υπό-βέλτιστη ογκομείωση ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	10,1	10,9 0,93 (0,77, 1,14)	13,9 0,78 (0,63, 0,96)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου ΙV			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	9,5	10,4 0,90 (0,70, 1,16)	12,8 0,64 (0,49, 0,82)

¹ Ανάλυση για το PFS καθορισμένη από το πρωτόκολλο GOG, σύμφωνα με αξιολόγηση από τον ερευνητή (δεν εξαιρέθηκαν εξελίξεις της νόσου με βάση το CA-125 ούτε έγιναν εξαιρέσεις για NPT πριν την εξέλιξη της νόσου) με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 25^{ης} Φεβρουαρίου 2010.

² Με μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

³ 3,7% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο Σταδίου ΙΙΙΒ. ⁴Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

CPP = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/εικονικό φάρμακο

CPB = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/μπεβακισουμάμπη

BO17707 (ICON7)

Η BO17707 ήταν μία φάσης ΙΙΙ, δύο σκελών, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη που σύγκρινε την επίδραση της προσθήκης της μπεβακισουμάμπης στην καρβοπλατίνη και την πακλιταξέλη σε ασθενείς σταδίου Ι ή ΙΙΑ κατά FIGO (Βαθμού 3 ή διαυγοκυτταρικού ιστολογικού τύπου μόνο, n = 142), ή σταδίου ΙΙΒ - IV κατά FIGO (όλων των βαθμών και όλων των ιστολογικών τύπων, n = 1.386) σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μετά από χειρουργική επέμβαση (NCI-CTCAE έκδοση 3.0). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η έκδοση σταδιοποίησης κατά FIGO με ημερομηνία 1988.

Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβακισουμάμπη ή προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών (π.χ., χημειοθεραπεία, θεραπεία με

μονοκλωνικά αντισώματα, θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης, ή ορμονοθεραπεία) ή προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην κοιλιακή χώρα ή στην πύελο, αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συνολικά 1.528 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ίσες αναλογίες στα ακόλουθα δύο σκέλη:

- Σκέλος CP: Καρβοπλατίνη (AUC6) και πακλιταξέλη (175 mg/m²) για 6 κύκλους διάρκειας 3 εβδομάδων
- Σκέλος CPB7.5+: Καρβοπλατίνη (AUC6) και πακλιταξέλη (175 mg/m²) για 6 κύκλους των 3 εβδομάδων και μπεβακιζουμάμπη (7,5 mg / kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες) για διάστημα έως και 12 μήνες (η μπεβακιζουμάμπη ξεκίνησε στον κύκλο 2 της χημειοθεραπείας, εάν η θεραπεία ξεκίνησε εντός 4 εβδομάδων μετά από χειρουργική επέμβαση ή στον κύκλο 1 εάν η θεραπεία ξεκίνησε σε περισσότερο από 4 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση)

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν λευκές (96%), η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη και στα δύο σκέλη θεραπείας, 25% των ασθενών ήταν 65 έτη ή παραπάνω και περίπου 50% των ασθενών είχαν PS 1 κατά ECOG, 7% των ασθενών σε κάθε σκέλος της θεραπείας είχαν PS 2 κατά ECOG. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (87,7%) που ακολουθείται από πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (6,9%) και καρκίνο των ωαγωγών (3,7%) ή ένα μείγμα και από τις τρεις προελεύσεις (1,7%). Οι περισσότερες ασθενείς ήταν σταδίου III κατά FIGO (και στα δύο 68%) που ακολουθείται από σταδίου IV κατά FIGO (13% και 14%), σταδίου II κατά FIGO (10% και 11%) και σταδίου I κατά FIGO (9% και 7%). Η πλειοψηφία των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας (74% και 71%) είχαν φτωχά διαφοροποιημένους (Βαθμού 3) πρωτοπαθείς όγκους στην έναρξη. Η επίπτωση του κάθε ιστολογικού υπότυπου στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών σκελών, 69% των ασθενών σε κάθε θεραπευτικό σκέλος είχαν ιστολογικού τύπου ορώδες αδενοκαρκίνωμα.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με χρήση κριτηρίων RECIST.

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα σκοπό της βελτίωσης του PFS. Σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) μόνο στην αρχική θεραπεία (Front-Line), οι ασθενείς που έλαβαν μπεβακιζουμάμπη σε δόση των 7,5 mg / kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβακιζουμάμπη για έως και 18 κύκλους είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του PFS.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18 Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO17707 (ICON7)

Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)			
Διάμεσο PFS (μήνες) ² Σχετικός Κίνδυνος [95% CI] ²	CP (n = 764) 16,9	CPB7.5+ (n = 764) 19,3	0,86 [0,75; 0,98] (τιμή-p = 0,0185)
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης ¹			
Ποσοστό Ανταπόκρισης	CP (n = 277) 54,9%	CPB7.5+ (n = 272) 64,7%	(τιμή-p = 0,0188)
Συνολική Επιβίωση ³			
Διάμεση (Μήνες) Σχετικός Κίνδυνος [95% CI]	CP (n = 764) 58,0	CPB7.5+ (n = 764) 57,4	0,99 [0,85; 1,15] (p-value = 0,8910)

¹ Σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

² Ανάλυση PFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας της 30^{ης} Νοεμβρίου 2010.

³ Διερευνητική ανάλυση OS όταν περίπου το 25% των ασθενών απεβίωσε.

CP = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη

CPB = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/μπεβακιζουμάμπη

Η πρωταρχική ανάλυση του PFS όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 28ης Φεβρουαρίου 2010 δείχνει ένα μη στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,79 (95% CI: 0,68 - 0,91, 2 πλευρών log-rank τιμή-p 0,0010), με διάμεσο PFS 16,0 μήνες στο σκέλος CP και 18,3 μήνες στο σκέλος CPB7.5+.

Η ανάλυση υποομάδων για το PFS ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την κατάσταση της ογκομείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 19. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ευρωστία στην ανάλυση του PFS, όπως φαίνεται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 19 Αποτελέσματα του PFS¹ ανάλογα με το στάδιο νόσου και την κατάσταση ογκομείωσης (Debulking status) από τη Μελέτη BO17707 (ICON7)

Ογκομείωση (Debulking status) από τη Μελέτη DLT707 (ICB17)		
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν βέλτιστη ογκομείωση ^{2,3}		
Διάμεση PFS (μήνες) Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	CP (n = 368) 17,7	CPB7.5+ (n = 383) 19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν υπό-βέλτιστη ογκομείωση ³		
Διάμεση PFS (μήνες) Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	CP (n = 154) 10,1	CPB7.5+ (n = 140) 16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου IV		
Διάμεση PFS (μήνες) Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	CP (n = 97) 10,1	CPB7.5+ (n = 104) 13,5 0,74 (0,55, 1,01)

¹ Ανάλυση για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), σύμφωνα με αξιολόγηση από τον ερευνητή με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 30ης Νοεμβρίου 2010.

² Με ή χωρίς μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

³ 5,8% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο σταδίου IIIB. ⁴Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

CP = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη

CPB = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/μπεβακιζουμάμπη

Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβακιζουμάμπης στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, του καρκίνου των ωαγωγών ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου μελετήθηκε σε τρεις δοκιμές φάσης III (AVF4095g, MO22224 και GOG-0213) με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και χημειοθεραπευτικά σχήματα.

- Η μελέτη AVF4095g αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη που ακολουθείται από μπεβακιζουμάμπη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με πλατινοευαίσθητο υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.
- Η μελέτη GOG-0213 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη, που ακολουθείται από μπεβακιζουμάμπη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα πλατινο-ευαίσθητο

επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.

- Η μελέτη MO2224 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μετεβακίζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.

AVF4095g

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μετεβακίζουμάμπης στη θεραπεία των ασθενών με πλατινο-ευαίσθητο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για την υποτροπιάζουσα νόσο ή προηγούμενη θεραπεία με μετεβακίζουμάμπη, μελετήθηκε σε μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (AVF4095g). Η μελέτη συνέκρινε την επίδραση της προσθήκης της μετεβακίζουμάμπης στην χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη και συνεχίζοντας με μετεβακίζουμάμπη ως μονοθεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου, σε σχέση με τη χορήγηση καρβοπλατίνης και γεμισιταβίνης μόνο.

Μόνο οι ασθενείς με τεκμηριωμένο ιστολογικό τύπο καρκίνου ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου ή καρκίνο των ωαγωγών, οι οποίοι υποτροπίασαν > 6 μήνες μετά από τη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία στην υποτροπιάζουσα νόσο και δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μετεβακίζουμάμπη, ή άλλους αναστολείς του VEGF ή στοχευμένους παράγοντες του υποδοχέα του VEGF, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Ένα σύνολο 484 ασθενών με μετρήσιμη νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε:

- Καρβοπλατίνη (AUC4, Ημέρα 1) και γεμισιταβίνη (1.000 mg/m² κατά τις Ημέρες 1 και 8) και ταυτόχρονα εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 10 κύκλους που ακολουθείται από εικονικό φάρμακο μόνο κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας
- Καρβοπλατίνη (AUC4, Ημέρα 1) και γεμισιταβίνη (1.000 mg/m² κατά τις ημέρες 1 και 8) και ταυτόχρονα την μετεβακίζουμάμπη (15 mg / kg Ημέρα 1) κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 10 κύκλους που ακολουθείται από την μετεβακίζουμάμπη (15 mg / kg κάθε 3 εβδομάδες) μόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου που βασίζεται στην αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα αναθεωρημένα κριτήρια RECIST 1.0. Επιπλέον καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση, τη διάρκεια της ανταπόκρισης, τη συνολική επιβίωση και την ασφάλεια. Μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου πραγματοποιήθηκε επίσης.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20 Στοιχεία αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF4095g

Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Εικονικό Φάρμακο + CG (n = 242)	Μπεβακίζουμάμπη + CG (n = 242)	Εικονικό Φάρμακο + CG (n = 242)	Μπεβακίζουμάμπη + CG (n = 242)
Δεν έγιναν εξαιρέσεις για NPT				
Διάρκεια PFS (μήνες)	8,4	12,4	8,6	12,3
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,524 (0,425, 0,645)		0,480 (0,377, 0,613)	
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Έγιναν εξαιρέσεις για NPT				
Διάρκεια PFS (μήνες)	8,4	12,4	8,6	12,3

Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,484 (0,388, 0,605)		0,451 (0,351, 0,580)	
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Ποσοστό Αντικειμενικής Ανταπόκρισης				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Εικονικό Φάρμακο + CG (n = 242)	Μπεβακιζουμάμπη + CG (n = 242)	Εικονικό Φάρμακο + CG (n = 242)	Μπεβακιζουμάμπη + CG (n = 242)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Συνολική Επιβίωση (OS)				
	Εικονικό Φάρμακο + CG (n = 242)		Μπεβακιζουμάμπη + CG (n = 242)	
Διάρκεια OS (μήνες)	32,9		33,6	
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,952 (0,771, 1,176)			
Τιμή-p	0,6479			

CG = καρβοπλατίνη/γεμισιταβίνη

NPT = θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου

IRC = ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης

Οι αναλύσεις υποπληθυσμού για το PFS που εξαρτώνται από την υποτροπή από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα συνοψίζονται στον πίνακα 21.

Πίνακας 21 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου από το χρόνο της τελευταίας θεραπείας με πλατίνα έως την υποτροπή

	Αξιολόγηση ερευνητή	
Χρόνος από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα έως την υποτροπή	Εικονικό Φάρμακο + CG (n = 242)	Μπεβακισουμάμπη + CG (n = 242)
6 - 12 μήνες (n = 202)		
Διάρκεια	8,0	11,9
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,41 (0,29, 0,58)	
> 12 μήνες (n = 282)		
Διάρκεια	9,7	12,4
Σχετικός Κίνδυνος (95% CI)	0,55 (0,41, 0,73)	

CG = καρβοπλατίνη/γεμισιταβίνη

GOG-0213

Η μελέτη GOG-0213, μια φάσης III τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη ανοικτής επισήμανσης δοκιμή, αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μπεβακισουμάμπης στη θεραπεία ασθενών με πλατινο-ευαίσθητο, υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία στο στάδιο της υποτροπής. Δεν υπήρχε κριτήριο αποκλεισμού για προηγούμενη αντι-αγγειογενετική θεραπεία. Η μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της προσθήκης μπεβακισουμάμπης στην καρβοπλατίνη + πακλιταξέλη και τη συνέχιση της μπεβακισουμάμπης ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα σε σύγκριση με καρβοπλατίνη + πακλιταξέλη μόνο.

Ένα σύνολο 673 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε ίσες αναλογίες στα ακόλουθα δύο σκέλη θεραπείας:

- Σκέλος CP: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m² ενδοφλέβια) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους.
- Σκέλος CPB: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m² ενδοφλέβια) και ταυτόχρονη θεραπεία με μπεβακισουμάμπη (15 mg/kg) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους, που

ακολουθείται από μπεβακιζουμάμπη (15 mg / kg κάθε 3 εβδομάδες) μόνο του μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Οι περισσότερες ασθενείς τόσο στο σκέλος CP (80,4%) όσο και στο σκέλος CPB (78,9%) ήταν λευκές. Η διάμεση ηλικία ήταν 60,0 έτη στο σκέλος CP και 59,0 έτη στο σκέλος CPB. Η πλειοψηφία των ασθενών (CP: 64,6%, CPB: 68,8%) ήταν στην ηλικιακή κατηγορία <65 ετών. Στην αρχική εκτίμηση, οι περισσότεροι ασθενείς και στα δύο σκέλη της θεραπείας είχαν GOG PS 0 (CP: 82,4%: CPB, 80,7%) ή 1 (CP: 16,7%: CPB, 18,1%). GOG PS 2 κατά την έναρξη αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών στο σκέλος CP και σε 1,2% των ασθενών στο σκέλος CPB.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22 Δεδομένα αποτελεσματικότητας^{1,2} από τη μελέτη GOG-0213

Κύριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική Επιβίωση (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Διάμεση OS (μήνες)	37,3	42,6
Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ) (eCRF) ^a	0,823 (CI: 0,680, 0,996)	
Τιμή p	0,0447	
Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ) (έντυπο εγγραφής) ^b	0,838 (CI: 0,693, 1,014)	
Τιμή p	0,0683	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Επιβίωση χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Διάμεση PFS (μήνες)	10,2	13,8
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,613 (CI: 0,521, 0,721)	
Τιμή p	< 0.0001	

¹ Τελική ανάλυση

² Οι αξιολογήσεις του όγκου και οι αξιολογήσεις της ανταπόκρισης προσδιορίστηκαν από τους ερευνητές, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια GOG RECIST (Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες RECIST (έκδοση 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

CP = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη

CPB = καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη/μπεβακιζουμάμπη

^a Ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε από μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox στρωματοποιημένα από τη διάρκεια του διαστήματος ελεύθερου πλατίνης πριν από την ένταξη σε αυτή τη μελέτη ανά eCRF (ηλεκτρονική μορφή περιστατικού αναφοράς) και κατάσταση δευτερογενούς χειρουργικής ογκομείωσης Ναι / Όχι (Ναι = τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε κυτταρομείωση ή τυχαιοποιήθηκαν ώστε να μην υποβληθούν σε κυτταρομείωση Όχι = δεν είναι υποψήφιο ή δεν συναινεί στην κυτταρομείωση). ^β στρωματοποιημένο από τη διάρκεια του διαστήματος ελεύθερου θεραπείας πριν από την ένταξη σε αυτή τη μελέτη ανά μορφή εγγραφής, και δευτερεύουσα χειρουργική ογκομείωση Ναι / Όχι.

Η μελέτη εκπλήρωσε τον κύριο στόχο της βελτίωσης της OS. Η θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη στα 15 mg / kg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) για 6 και μέχρι 8 κύκλους, που ακολουθείται από μπεβακιζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας είχε ως αποτέλεσμα, όταν τα δεδομένα προήλθαν από eCRF, σε κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS σε σύγκριση με τη θεραπεία με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη μόνο.

MO22224

Η μελέτη MO22224 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τον πλατινοανθεκτικό υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, τον καρκίνο των ωαγωγών ή τον πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου. Η συγκεκριμένη

μελέτη σχεδιάστηκε ως ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III δύο σκελών για την αξιολόγηση της μπεβακιζουμάμπης συν χημειοθεραπεία (CT + BV) έναντι μόνο χημειοθεραπείας (CT). Συνολικά 361 ασθενείς εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη και έλαβαν είτε μόνο χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη (PLD)) είτε σε συνδυασμό με μπεβακιζουμάμπη:

- Σκέλος CT (μόνο χημειοθεραπεία):
- 80 mg/m² πακλιταξέλης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας στις Ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε 4 εβδομάδες.
- 4 mg/m² τοποτεκάνης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 4 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί δόση 1,25 mg/m² σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-5 κάθε 3 εβδομάδες.
- 40 mg/m² PLD ως ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/λεπτό στην Ημέρα 1 μόνο κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από τον Κύκλο 1, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να παρασχεθεί ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας.
- Σκέλος CT+BV (χημειοθεραπεία συν μπεβακιζουμάμπη):
- Η επιλεγείσα χημειοθεραπεία συνδυάστηκε με 10 mg/kg μπεβακιζουμάμπη ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ή 15 mg/kg μπεβακιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με 1,25 mg/m² τοποτεκάνης στις Ημέρες 1-5 κάθε 3 εβδομάδες).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, ο οποίος εξερίχθη σε διάστημα < 6 μηνών από την προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα που αποτελείται από ένα η οποία περιλάμβανε τουλάχιστον 4 κύκλους θεραπείας με πλατίνα. Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν το προσδόκιμο ζωής των ≥ 12 εβδομάδων και καμία προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην πύελο ή στην κοιλιά. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν FIGO στάδιο IIIc ή στάδιο IV. Η πλειοψηφία των ασθενών και στα δύο σκέλη είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG (PS) 0 (CT: 56,4% έναντι CT + BV: 61,2%). Το ποσοστό των ασθενών με ECOG PS 1 ή ≥ 2 ήταν 38,7% και 5,0% στο σκέλος CT, και 29,8% και 9,0% στο σκέλος CT + BV. Πληροφορίες σχετικά με τη φυλή υπάρχει για το 29,3% των ασθενών και σχεδόν όλοι οι ασθενείς ήταν λευκοί. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 61,0 (εύρος: 25-84) έτη. Συνολικά 16 ασθενείς (4,4%) ήταν > 75 ετών. Τα συνολικά ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 8,8% στο σκέλος της CT και 43,6% στο σκέλος CT + BV (κυρίως λόγω βαθμού 2-3 ανεπιθύμητων ενεργειών) και ο διάμεσος χρόνος ως τη διακοπή στο σκέλος CT + BV ήταν 5,2 μήνες έναντι 2,4 μήνες στο σκέλος CT. Τα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών στην υποομάδα των ασθενών > 65 ετών ήταν 8,8% στο σκέλος CT και 50,0% στο σκέλος CT + BV. Τα HR για το PFS ήταν 0,47 (95% CI: 0,35, 0,62) και 0,45 (95% CI: 0,31, 0,67) για την < 65 και ≥ 65 υποομάδες, αντίστοιχα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, με δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, στα οποία περιλαμβάνονταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η συνολική επιβίωση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 23.

Πίνακας 23 Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MO22224

Κύριο καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη*		
	CT (n = 182)	CT+μπεβακιζουμάμπη (n = 179)
Διάρμεση διάρκεια (μήνες)	3,4	6,7
Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)	0,379 (0,296, 0,485)	
τιμή p	< 0,0001	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης**		
	CT (n = 144)	CT+μπεβακιζουμάμπη (n = 142)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	18 (12,5%)	40 (28,2%)
τιμή p	0,0007	
Συνολική επιβίωση (OS) (τελική ανάλυση)***		
	CT (n = 182)	CT+μπεβακιζουμάμπη (n = 179)
Διάρμεση OS (μήνες)	13,3	16,6
Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)	0,870 (0,678, 1,116)	
τιμή p	0,2711	

Όλες οι αναλύσεις που παρουσιάζονται σε αυτόν τον πίνακα είναι στρωματοποιημένες αναλύσεις.

* Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε καταληκτική ημερομηνία για τα δεδομένα τις 14 Νοεμβρίου 2011.

** Τυχασιοποιημένοι ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη της μελέτης.

***Η τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε όταν παρατηρήθηκαν 266 θάνατοι, οι οποίοι αντιστοιχούσαν στο 73,7% των ενταγμένων ασθενών.

CT = χημειοθεραπεία

Η μελέτη εκπλήρωσε τον κύριο στόχο της βελτίωσης της PFS. Συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή PLD) σε συνθήκες υποτροπιάζουσας ανθεκτικής στην πλατίνα νόσου, οι ασθενείς που έλαβαν μπεβακιζουμάμπη στη δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (ή 15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με 1,25 mg/m² τοποτεκάνης στις ημέρες 1-5 κάθε 3 εβδομάδες) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβακιζουμάμπη μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Οι διερευνητικές αναλύσεις PFS και OS από την κοόρτη της χημειοθεραπείας (πακλιταξέλη, η τοποτεκάνη και PLD) συνοψίζονται στον Πίνακα 24.

Πίνακας 24: Διερευνητικές αναλύσεις επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) και συνολικής επιβίωσης (OS) από την κοόρτη της χημειοθεραπείας

	CT	CT+μπεβακιζουμάμπη
Πακλιταξέλη	n = 115	
Διάρκεια PFS (μήνες)	3,9	9,2
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,47 (0,31, 0,72)	
Διάρκεια OS (μήνες)	13,2	22,4
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,64 (0,41, 0,99)	
Τοποτεκάνη	n = 120	
Διάρκεια PFS (μήνες)	2,1	6,2
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,28 (0,18, 0,44)	
Διάρκεια OS (μήνες)	13,3	13,8
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	1,07 (0,70, 1,63)	
PLD	n = 126	
Διάρκεια PFS (μήνες)	3,5	5,1
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,53 (0,36, 0,77)	
Διάρκεια OS (μήνες)	14,1	13,7
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,91 (0,61, 1,35)	

CT = χημειοθεραπεία

PLD = πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

GOG-0240

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μπεβακιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και τοποτεκάνη) στη θεραπεία για τις ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνωμα του τραχήλου αξιολογήθηκαν στη μελέτη GOG-0240, μία τυχαιοποιημένη, τεσσάρων σκελών, ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρική δοκιμή φάσης III.

Συνολικά, 452 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε:

- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 24 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως στην Ημέρα 2, κάθε 3 εβδομάδες (q3w), ή
Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως στην Ημέρα 2 (q3w), ή
Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως στην Ημέρα 1 (q3w)
- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 24 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως στην Ημέρα 2 συν μπεβακιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλεβίως στην Ημέρα 2 (q3w), ή
Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως στην Ημέρα 2 συν μπεβακιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλεβίως στην Ημέρα 2 (q3w), ή
Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλεβίως στην Ημέρα 1 συν μπεβακιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλεβίως στην Ημέρα 1 (q3w)
- Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και τοποτεκάνη 0,75 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-3 (q3w)
- Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και τοποτεκάνη 0,75 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-3 συν μπεβακιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλεβίως στην Ημέρα 1 (q3w)

Οι κατάλληλοι ασθενείς είχαν εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα, αδеноπλακώδες καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου, το οποίο δεν επιδέχονταν θεραπείας με στόχο την ίαση με χειρουργική επέμβαση και/ή ακτινοθεραπεία, και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF.

Η διάμεση ηλικία ήταν τα 46,0 έτη (εύρος: 20-83) στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και τα 48,0 έτη (εύρος: 22-85) στην ομάδα της χημειοθεραπείας+μπεβακιζουμάμπης, με το 9,3% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και το 7,5% των ασθενών στην ομάδα της χημειοθεραπείας+μπεβακιζουμάμπης άνω των 65 ετών.

Από τις 452 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν κατά την έναρξη, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν λευκές (80,0% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 75,3% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μπεβακιζουμάμπη), είχε πλακώδες καρκίνωμα (67,1% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 69,6% στην ομάδα της χημειοθεραπείας + μπεβακιζουμάμπης), είχε εμμένονσα/υποτροπιάζουσα νόσο (83,6% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 82,8% στην ομάδα της χημειοθεραπείας + μπεβακιζουμάμπης), είχε 1-2 μεταστατικές εστίες (72,0% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 76,2% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μπεβακιζουμάμπη), είχε διήθηση των λεμφαδένων (50,2% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 56,4% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μπεβακιζουμάμπη), και είχε διάστημα θεραπείας χωρίς πλατίνα $\geq$ 6 μηνών (72,5% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 64,4% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μπεβακιζουμάμπη).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση και την ανάλυση παρακολούθησης παρουσιάζονται ανά θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη και ανά θεραπεία μελέτης στον Πίνακα 25 και τον Πίνακα 26, αντίστοιχα.

Πίνακας 25 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη GOG-0240 ανά θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη

	<u>Χημειοθεραπεία</u> (n = 225)	<u>Χημειοθεραπεία + μπεβακιζουμάμπη</u> (n = 227)
Κύριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση- Κύρια Ανάλυση⁶		
Διάμεση τιμή (μήνες) ¹	12,9	16,8
Λόγος κινδύνου [95% CI]	0,74 [0,58, 0,94] (τιμή p ⁵ = 0,0132)	
Συνολική επιβίωση – Ανάλυση Παρακολούθησης ⁷		
Διάμεση τιμή (μήνες) ¹	13,3	16,8
Λόγος κινδύνου [95% CI]	0,76 [0,62, 0,94] (τιμή p ^{5,8} = 0,0126)	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) – Κύρια Ανάλυση⁶		
Διάμεση PFS (μήνες) ¹	6,0	8,3
Λόγος κινδύνου [95% CI]	0,66 [0,54, 0,81] (τιμή p ⁵ < 0,0001)	
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση – Κύρια Ανάλυση⁶		
Ανταποκριθέντες (ποσοστό ανταπόκρισης ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
95% CI για τα ποσοστά ανταπόκρισης ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης	11,60%	
95% CI για τη διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης ⁴	[2,4%, 20,8%]	
Τιμή p (έλεγχος χ τετράγωνο)	0,0117	

¹ Εκτιμήσεις Kaplan-Meier

² Ασθενείς και ποσοστό ασθενών με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση την πλήρη (CR) ή μερική (PR) ανταπόκριση. Ποσοστό που υπολογίζεται σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

³ 95% CI για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson-Clopper

⁴ Κατά προσέγγιση 95% CI για τη διαφορά των δύο ποσοστών χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Hauck-Anderson

⁵ Έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank) (στρωματοποιημένος)

⁶ Η κύρια ανάλυση έγινε με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία 12 Δεκεμβρίου 2012 και θεωρείται τελική ανάλυση

⁷ Η ανάλυση παρακολούθησης έγινε με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία 07 Μαρτίου 2014

⁸ Η τιμή-p εμφανίζεται μόνο για σκοπούς περιγραφής

Πίνακας 26 Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης από τη μελέτη GOG-0240 ανά θεραπεία μελέτης

Σύγκριση θεραπείας παράγοντας	Άλλος	Συνολική επιβίωση – κύρια ανάλυση ¹ Λόγος κινδύνου (95% CI)	Συνολική επιβίωση - ανάλυση παρακολούθησης ² Λόγος κινδύνου (95% CI)
Μπεβακιζουμάμπη		0,72 (0,51, 1,02)	0,75 (0,55, 1,01)
έναντι Μη	Σισπλατίνη+	(17,5 έναντι 14,3 μηνών, p = 0,0609)	(17,5 έναντι 15,0 μηνών, p = 0,0584)
Μπεβακιζουμάμπη	πακλιταξέλη		
	Τοποτεκάνη+	0,76 (0,55, 1,06)	0,79 (0,59, 1,07)
	πακλιταξέλη	(14,9 έναντι 11,9 μηνών, p = 0,1061)	(16,2 έναντι 12,0 μηνών, p = 0,1342)
Τοποτεκάνη+		1,15 (0,82, 1,61)	1,15 (0,85, 1,56)
μπεβακιζουμά			
μπη			
Πακλιταξέλη		(14,9 έναντι 17,5 μηνών, p = 0,4146)	(16,2 έναντι 17,5 μηνών, p = 0,3769)
έναντι			
Σισπλατίνη+	Μη	1,13 (0,81, 1,57)	1,08 (0,80, 1,45)
Πακλιταξέλη		(11,9 έναντι 14,3 μηνών, p = 0,4825)	(12,0 έναντι 15,0 μηνών, p = 0,6267)
μπεβακιζουμά			
μπη			

¹ Η κύρια ανάλυση έγινε με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία 12 Δεκεμβρίου 2012 και θεωρείται τελική ανάλυση

² Η ανάλυση παρακολούθησης έγινε με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία 07 Μαρτίου 2014. Οι τιμές-p εμφανίζονται μόνο για σκοπούς περιγραφής

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο μαστού, αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού, καρκίνο πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνος) νεφρού και καρκίνωμα νεφρικής πυέλου (εξαιρείται το νεφροβλάστωμα, η νεφροβλαστωμάτωση, το διανοκυτταρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, ο καρκίνος μυελώδους μοίρας νεφρών και ο ραβδοειδής όγκος του νεφρού), τον καρκίνο ωοθηκών (εξαιρείται το ραβδομυοσάρκωμα και οι όγκοι από βλαστικά κύτταρα) τον καρκίνο ωαγωγών (εξαιρείται το ραβδομυοσάρκωμα και οι όγκοι από βλαστικά κύτταρα) τον καρκίνο του περιτοναίου (εξαιρούνται βλαστώματα και σαρκώματα) και του τραχήλου της μήτρας (καρκίνος του σώματος της μήτρας).

Γλοίωμα υψηλής κακοήθειας

Δεν παρατηρήθηκε αντινεοπλασματική δραστηριότητα σε δύο προηγούμενες μελέτες μεταξύ του συνόλου 30 παιδιών ηλικίας > 3 ετών με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλής κακοήθειας όταν έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη και ιρινοτεκάνη (CPT-11). Δεν είναι διαθέσιμες αρκετές πληροφορίες ώστε να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβακιζουμάμπης σε παιδιά με νεοδιαγνωσθέν γλοίωμα υψηλής κακοήθειας.

- Σε μια μελέτη μονού σκέλους (PBTC-022), 18 παιδιά με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο χωρίς διήθηση της γέφυρας γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (συμπεριλαμβανομένων 8 με γλοιοβλάστωμα [Βαθμού IV κατά WHO], 9 με αναπλαστικό αστροκύτωμα [Βαθμού III] και 1 με αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα [Βαθμού III]) έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη (10 mg/kg) με διάστημα 2 εβδομάδων και μετά με μπεβακιζουμάμπη σε συνδυασμό με CPT-11 (125-350 mg/m²) μια φορά κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την υποτροπή. Δεν υπήρξαν αντικειμενικές (μερικές ή πλήρεις) ακτινολογικές ανταποκρίσεις (κατά κριτήρια Macdonald). Η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλάμβαναν αρτηριακή υπέρταση και κόπωση καθώς επίσης και ισχαιμία του ΚΝΣ με οξύ νευρολογικό έλλειμμα.
- Σε μια αναδρομική σειρά περιστατικών ενός ιδρύματος, διαδοχικά 12 παιδιά (2005 έως 2008) με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (3 με Βαθμού IV κατά WHO, 9 με

Βαθμού ΙΙΙ) έλαβαν θεραπεία με μπεβακιζουμάμπη (10 mg/kg) και ιρινοτεκάνη (125 mg/m²) κάθε 2 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν πλήρεις ανταποκρίσεις και υπήρξαν 2 μερικές ανταποκρίσεις (κατά κριτήρια Macdonald).

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙ (BO25041) συνολικά 121 ασθενείς ηλικίας ≥ 3 ετών έως <18 ετών με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνιδιακό, υποσκηνιδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετεγχειρητική ακτινοβολία (RT) και επικουρική τεμοζολομίδη (T) με και χωρίς μπεβακιζουμάμπη: 10 mg / kg κάθε 2 εβδομάδες ενδοφλεβίως.

Η μελέτη δεν πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της να επιδείξει σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς συμβάντα (EFS) (όπως αξιολογήθηκε από την Κεντρική Ακτινολογική Επιτροπή Αξιολόγησης (CRRC)) όταν η μπεβακιζουμάμπη προστέθηκε στο σκέλος RT / T συγκριτικά με την RT / T μόνο (HR = 1,44, 95% CI: 0,90, 2,30). Αυτά τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με εκείνα από τις διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας και σε κλινικά σχετικές υποομάδες. Τα αποτελέσματα για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (EFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, και ORR και OS) ήταν σύμφωνα με το να αποδεικνύουν καμία βελτίωση που να σχετίζεται με την προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης στο σκέλος RT / T σε σύγκριση με το σκέλος RT / T μόνο.

Η προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης σε R / T δεν απέδειξε κλινικό όφελος στη μελέτη BO25041 σε 60 αξιολογήσιμους παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνιδιακό, υποσκηνιδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Σάρκωμα μαλακών μορίων

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙ (BO20924) συνολικά 154 ασθενείς ηλικίας ≥ 6 μηνών έως <18 ετών με νεοδιαγνωσμένο μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία (Εισαγωγική τοπική θεραπεία με IVADO/IVA+/-, ακολουθούμενη από συντήρηση με βινoreλμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη) με ή χωρίς μπεβακιζουμάμπη (2,5 mg/kg/εβδομάδα) για συνολική διάρκεια θεραπείας περίπου 18 μηνών. Στο χρονικό σημείο της τελικής κύριας ανάλυσης, το κύριο καταληκτικό σημείο της EFS από την κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας, με HR 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41), τιμή p = 0,72).

Η διαφορά στο ORR κατά την κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση ήταν 18% (CI: 0,6%, 35,3%) μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας στους λίγους ασθενείς που είχαν αξιολογήσιμο όγκο στην έναρξη και είχαν επιβεβαιωμένη ανταπόκριση πριν λάβουν οποιαδήποτε τοπική θεραπεία: 27/75 ασθενείς (36,0%, 95% CI: 25,2%, 47,9%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 34/63 ασθενείς (54,0%, 95% CI: 40,9%, 66,6%) στο σκέλος BV + χημειοθεραπείας. Οι τελικές αναλύσεις της συνολικής επιβίωσης (OS) δεν έδειξαν σημαντικό κλινικό όφελος από την προσθήκη μπεβακιζουμάμπης στη χημειοθεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης στην καθιερωμένη θεραπεία δεν έδειξε κλινικό όφελος στην κλινική μελέτη BO20924, σε 71 αξιολογήσιμα παιδιά (ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών) ασθενείς με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων (βλ. παράγραφο 4.2 για τις πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση).

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων συμβάντων $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα που να οδηγούν σε θάνατο σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας. Όλοι οι θάνατοι αποδόθηκαν σε εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της μπεβακιζουμάμπης στην πολυτροπική καθιερωμένη θεραπεία φάνηκε να γίνεται ανεκτή στον συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για την μπεβακίζουμάμπη από δέκα κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, η μπεβακίζουμάμπη χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης βασίστηκε στην ανοχή, με μία αρχική διάρκεια έγχυσης 90 λεπτών. Η φαρμακοκινητική της μπεβακίζουμάμπης ήταν γραμμική σε δόσεις που κυμαίνονταν από 1 έως 10 mg/kg.

Κατανομή

Η συνήθης τιμή του όγκου του κεντρικού διαμερίσματος (V_c) ήταν 2,73 L και 3,28 L για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, το οποίο είναι στο εύρος που έχει περιγραφεί για IgGs και άλλα μονοκλωνικά αντισώματα. Η συνήθης τιμή του όγκου του περιφερικού διαμερίσματος (V_p) ήταν 1,69 L και 2,35 L για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, όταν η μπεβακίζουμάμπη συγχωρηγείται με αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες είχαν μεγαλύτερο V_c (+ 20 %) από ότι οι γυναίκες.

Βιομετασχηματισμός

Η αξιολόγηση του μεταβολισμού της μπεβακίζουμάμπης σε κουνέλια μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση της ^{125}I -μπεβακίζουμάμπης κατέδειξε ότι το μεταβολικό της προφίλ ήταν παρόμοιο με αυτό που αναμενόταν για ένα ενδογενές μόριο ανοσοσφαιρίνης IgG το οποίο δεν συνδέεται με τον VEGF. Ο μεταβολισμός και η αποβολή της μπεβακίζουμάμπης είναι παρόμοια με της ενδογενούς ανοσοσφαιρίνης IgG δηλαδή αρχικά μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και δεν βασίζεται αρχικά στην αποβολή διαμέσου των νεφρών και του ήπατος. Η πρόσδεση της IgG στον υποδοχέα FcRn έχει ως αποτέλεσμα την προστασία από τον κυτταρικό μεταβολισμό και τον παρατεταμένο τελικό χρόνο ημιζωής.

Αποβολή

Η τιμή της κάθαρσης είναι κατά μέσο όρο ίση με 0,188 και 0,220 L/ημερησίως για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες είχαν υψηλότερη κάθαρση (+ 17 %) απ'ό,τι οι γυναίκες. Σύμφωνα με το μοντέλο δύο διαμερισμάτων, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι συνήθως 18 μέρες για γυναίκα ασθενή και συνήθως 20 μέρες για άνδρα ασθενή.

Η χαμηλή αλβουμίνη και το υψηλό φορτίο του όγκου είναι γενικότερα ενδεικτικά της σοβαρότητας της νόσου. Η κάθαρση της μπεβακίζουμάμπης ήταν περίπου 30 % ταχύτερη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ορού αλβουμίνης και 7 % ταχύτερη σε άτομα με υψηλότερο φορτίο του όγκου, όταν συγκρίθηκαν με ένα συνήθη ασθενή με διάμεσες τιμές αλβουμίνης και φορτίου του όγκου.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

Η φαρμακοκινητική για τον πληθυσμό αναλύθηκε σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιδράσεις των δημογραφικών χαρακτηριστικών. Σε ενήλικες τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της μπεβακίζουμάμπης σε σχέση με την ηλικία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί δοκιμές προκειμένου να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της μπεβακίζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, εφόσον τα νεφρά δεν είναι το κύριο όργανο μεταβολισμού ή αποβολής της μπεβακίζουμάμπης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί δοκιμές προκειμένου να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της μπεβακίζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, εφόσον το ήπαρ δεν είναι το κύριο όργανο μεταβολισμού ή αποβολής της μπεβακίζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της μπεβακίζουμάμπης αξιολογήθηκε σε 152 παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 7 μηνών έως 21 ετών, βάρους 5,9 έως 125 κιλών) σε 4 κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής της μπεβακίζουμάμπης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των

παιδιατρικών και των νεαρών ενηλίκων ασθενών, όταν ομαλοποιήθηκαν σε σχέση με το σωματικό βάρος, έτεινε προς μείωση παράλληλα με τη μείωση του σωματικού βάρους. Η ηλικία δεν σχετίστηκε με τη φαρμακοκινητική της μπεβακιζουμάμπης όταν λήφθηκε υπόψη το σωματικό βάρος.

Η φαρμακοκινητική της μπεβακιζουμάμπης ήταν καλά χαρακτηρισμένη από το φαρμακοκινητικό μοντέλο παιδιατρικού πληθυσμού σε 70 ασθενείς στη μελέτη BO20924 ((1,4 έως 17,6 ετών, 11,6 έως 77,5 kg) και 59 ασθενείς στη μελέτη BO25041 (1 έως 17 ετών, 11,2 έως 82,3 kg). Στη μελέτη BO20924, η έκθεση σε μπεβακιζουμάμπη ήταν γενικά μικρότερη σε σύγκριση με έναν τυπικό ενήλικα ασθενή στην ίδια δόση. Στη μελέτη BO25041, η έκθεση σε μπεβακιζουμάμπη ήταν παρόμοια σε σύγκριση με ένα τυπικό ενήλικα ασθενή στην ίδια δόση. Και στις δύο μελέτες, η έκθεση στην μπεβακιζουμάμπη έτεινε προς μείωση παράλληλα με τη μείωση του σωματικού βάρους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες διάρκειας έως 26 εβδομάδες σε πιθήκους cynomolgus, παρατηρήθηκε επιφυσιακή δυσπλασία σε νεαρά ζώα με ανοικτούς αυξητικούς χόνδρους σε μέσες συγκεντρώσεις μπεβακιζουμάμπης στον ορό κάτω από τις αναμενόμενες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό στον άνθρωπο. Σε κουνέλια, καταδείχθηκε ότι η μπεβακιζουμάμπη αναστέλλει την επούλωση τραύματος σε δόσεις χαμηλότερες της προτεινόμενης κλινικής δόσης. Οι επιδράσεις στην επούλωση τραύματος φάνηκε ότι είναι πλήρως αναστρέψιμες.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δράσης της μπεβακιζουμάμπης.

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε ζώα για να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα. Παρόλα αυτά, μπορεί να αναμένεται μία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών, καθώς οι μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα έχουν καταδείξει αναστολή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων και μείωση/απουσία του ωχρού σωματίου και σχετιζόμενη μείωση του βάρους των ωοθηκών και της μήτρας, καθώς και μείωση του αριθμού των καταμήνιων κύκλων.

Η μπεβακιζουμάμπη έχει καταδειχθεί ότι ήταν εμβρυοτοξική και τερατογόνος όταν χορηγήθηκε σε κουνέλια. Οι παρατηρηθείσες επιδράσεις συμπεριλάμβαναν μειώσεις στο σωματικό βάρος της μητέρας και του εμβρύου, αυξημένο αριθμό εμβρυϊκών απορροφήσεων και αυξημένη επίπτωση ειδικών μακροσκοπικών και σκελετικών εμβρυϊκών δυσμορφιών. Ανεπιθύμητες εκβάσεις κύησης παρατηρήθηκαν με όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν, εκ των οποίων η χαμηλότερη δόση είχε ως αποτέλεσμα μέσες συγκεντρώσεις στον ορό περίπου 3 φορές μεγαλύτερες απ' ό,τι σε ανθρώπους που λάμβαναν 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες. Πληροφορίες για εμβρυϊκές δυσπλασίες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχονται στην παράγραφο 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία και 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τριαλόξη διυδρική
Άνυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο
Μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Παρατηρήθηκε ένα προφίλ διάσπασης της μπεβακιζουμάμπης εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση, όταν αραιώθηκε με διαλύματα γλυκόζης (5 %).

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο (μη ανοιγμένο)

24 μήνες

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 72 ημέρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και για επιπλέον 7 ημέρες σε θερμοκρασία 25±2 °C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου για ενέσιμα 9 mg/ml (0,9 %). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και ρυθμισμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

4 ml διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει 100 mg μπεβακιζουμάμπης.

16 ml διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει 400 mg μπεβακιζουμάμπης.

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο.

Το Anzivi θα πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος. Μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του Anzivi.

Η αναγκαία ποσότητα μπεβακιζουμάμπης θα πρέπει να αναρροφάται και να αραιώνεται έως τον απαιτούμενο όγκο χορήγησης με διάλυμα χλωριούχου νατρίου για ενέσιμα 9 mg/ml (0,9 %). Η τελική συγκέντρωση του διαλύματος μπεβακιζουμάμπης θα πρέπει να διατηρείται εντός του εύρους 1,4 mg/ml έως 16,5 mg/ml. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η αναγκαία ποσότητα του Anzivi μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% για ενέσιμα με συνολικό όγκο 100 mL.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρεντερικής χρήσης θα πρέπει να εξετάζονται οπτικά για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Anzivi και των σάκκων από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη ή τα συστήματα έγχυσης.

Το Avzivi είναι μόνο για εφάπαξ χρήση, καθώς το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά. Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Avzivi 100 mg
EU/1/24/1834/001

Avzivi 400 mg
EU/1/24/1834/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <https://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Bio-Thera Solutions, Ltd.

155 Yaotianhe Avenue, Yonghe Development Zone, Huangpu District, Guangzhou, Guangdong, Κίνα
511356

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eurofins Pharma Quality Control

10 rue de l'Aqueduc, ZI du Charpenay,

69210 Lentilly

Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avzivi 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπεβακιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπεβακιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τριαλόζη διυδρική, άνυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο,
πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 4 ml

100 mg/4 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1834/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avzivi 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
μπεβακιζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avzivi 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπεβακιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μπεβακιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τριαλόζη διυδρική, άνυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο,
πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 16 ml
400 mg/16 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χρήση
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1834/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avzivi 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
μπεβακιζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 mg/16 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Avzivi 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπεβακισουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Avzivi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Avzivi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Avzivi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Avzivi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Avzivi και ποια είναι η χρήση του

Το Avzivi περιέχει τη δραστική ουσία μπεβακισουμάμπη, το οποίο είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος πρωτεΐνης που συνήθως παράγεται από το ανοσοποιητικό σύστημα για να βοηθήσει στην υπεράσπιση του οργανισμού από λοιμώξεις και καρκίνο). Η μπεβακισουμάμπη συνδέεται εκλεκτικά με μία πρωτεΐνη που ονομάζεται ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), ο οποίος βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων και των λεμφικών αγγείων στον οργανισμό. Η πρωτεΐνη VEGF προκαλεί την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων εντός των όγκων, αυτά τα αιμοφόρα αγγεία παρέχουν στον όγκο θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο. Μόλις η μπεβακισουμάμπη συνδεθεί με τον VEGF, η ανάπτυξη του όγκου εμποδίζεται αναστέλλοντας την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων που παρέχουν τα θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στον όγκο.

Το Avzivi είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού. Το Avzivi θα χορηγείται σε συνδυασμό με αγωγή χημειοθεραπείας, η οποία περιέχει ένα φάρμακο φθοριοπυριμιδίνης.

Το Avzivi χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, θα χορηγείται με ένα φαρμακευτικό προϊόν για χημειοθεραπεία που ονομάζεται πακλιταξέλη ή καπεσιταβίνη.

Το Avzivi χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Το Avzivi θα χορηγείται μαζί με σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνα.

Το Avzivi χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όταν τα καρκινικά κύτταρα έχουν ειδικές μεταλλάξεις μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Το Avzivi θα χορηγείται σε συνδυασμό με ερλοτινίμη.

Το Ανζιβί χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνο νεφρών. Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρκίνο νεφρών, θα χορηγείται μαζί με έναν άλλο τύπο φαρμάκου που ονομάζεται ιντερφερόνη.

Το Ανζιβί χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου. Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

Όταν χρησιμοποιείται για τους ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, των οποίων η νόσος έχει επανέλθει τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία φορά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένα σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει παράγοντα πλατίνας, το Ανζιβί θα χορηγείται σε συνδυασμό με γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη ή με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

Όταν χρησιμοποιείται για τους ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, των οποίων η νόσος έχει επανέλθει τουλάχιστον 6 μήνες μετά από την τελευταία φορά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένα σχήμα χημειοθεραπείας που περιέχει παράγοντα πλατίνας, το Ανζιβί θα χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ή τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικήνη.

Το Ανζιβί χρησιμοποιείται, επίσης, για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εμμένων, υποτροπιάζων ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το Ανζιβί θα χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή, εναλλακτικά, με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία με πλατίνα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ανζιβί

Μην χρησιμοποιήσετε το Ανζιβί:

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην μπεβακιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε προϊόντα της κυτταρικής σειράς ωοθηκών Κινέζικου κρικητού (CHO) ή σε άλλα ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ή εξανθρωποποιημένα αντισώματα.
- σε περίπτωση που είστε έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ανζιβί.

- Είναι πιθανό ότι το Ανζιβί μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου. Εάν έχετε τις συνθήκες που προκαλούν φλεγμονή μέσα στην κοιλιά (π.χ. εκκολπωματίτιδα, στομαχικά έλκη, κολίτιδα σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία), παρακαλείστε να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.
- Το Ανζιβί μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μη φυσιολογικής σύνδεσης ή διόδου μεταξύ δύο οργάνων ή αγγείων. Ο κίνδυνος εμφάνισης σύνδεσης μεταξύ του κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του εντέρου μπορεί να αυξηθεί εάν έχετε εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.
- Το Ανζιβί μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή να αυξήσει τον κίνδυνο για προβλήματα με την επούλωση τραύματος μετά από χειρουργική επέμβαση. Εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση, εάν είχατε υποβληθεί σε μείζονα χειρουργική επέμβαση εντός των τελευταίων 28 ημερών ή εάν έχετε ακόμη μη επουλωμένο τραύμα μετά από χειρουργική επέμβαση, δεν θα πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο.

- Το Avzini μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα, ιδιαίτερα εάν είχατε διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος.
- Το Avzini μπορεί να αυξήσει την επίπτωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν είναι καλά ελεγχόμενη με αντιυπερτασικά φάρμακα, παρακαλείστε να το συζητήσετε με τον γιατρό σας, καθώς πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η αρτηριακή πίεση σας είναι υπό έλεγχο πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το Avzini.
- Αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- Το Avzini αυξάνει τον κίνδυνο να υπάρχει πρωτεΐνη στα ούρα σας, ειδικά αν έχετε ήδη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις αρτηρίες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου) μπορεί να αυξηθεί εάν είστε άνω των 65 ετών, εάν έχετε διαβήτη ή εάν είχατε ήδη θρόμβους αίματος στις αρτηρίες σας. Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας, αφού οι θρόμβοι στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Το Avzini μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου).
- Το Avzini μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ιδιαίτερα του όγκου που σχετίζεται με αιμορραγία. Παρακαλείστε όπως συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένειά σας τείνουν να υποφέρουν από προβλήματα αιμορραγίας ή εάν παίρνετε φάρμακα για την αραιώση του αίματος για οποιαδήποτε λόγο.
- Είναι πιθανό ότι το Avzini μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μέσα ή γύρω από τον εγκέφαλό σας. Παρακαλείστε να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν πάσχετε από μεταστατικό καρκίνο που επηρεάζει τον εγκέφαλό σας.
- Είναι πιθανό ότι το Avzini μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στους πνεύμονές σας, συμπεριλαμβανομένου του βήχα και του να φτύνετε αίμα. Παρακαλείσθε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν έχετε παρατηρήσει αυτά προηγούμενως.
- Το Avzini μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης αδύναμης καρδιάς. Είναι σημαντικό να γνωρίζετε ο γιατρός σας εάν έχετε ποτέ λάβει ανθρακυκλίνες (για παράδειγμα δοξορουβικίνη, ένα συγκεκριμένο είδος της χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων) ή έχετε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο στήθος σας, ή αν έχετε καρδιακή νόσο.
- Το Avzini μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις και μια ελάττωση του αριθμού των ουδετερόφιλων σας (ένα είδος κυττάρων του αίματος σημαντικών για την προστασία σας από τα βακτήρια).
- Είναι πιθανό ότι το Avzini μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας [shock]) και/ή αντιδράσεις κατά την έγχυση (αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση του φαρμάκου). Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό και / ή τη νοσοκόμο εάν έχετε βιώσει στο παρελθόν προβλήματα μετά από ενέσεις, όπως ζάλη / αίσθημα λιποθυμίας, δύσπνοια, οίδημα ή εξάνθημα.
- Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με το Avzini. Εάν έχετε πονοκέφαλο, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή σπασμούς, με ή χωρίς υψηλή πίεση του αίματος, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, ακόμη και εάν αυτές οι παραπάνω καταστάσεις ίσχυαν για εσάς μόνο στο παρελθόν.

Πριν σας χορηγηθεί το Anzivi ή ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Anzivi:

- Εάν έχετε ή είχατε πόνο στο στόμα, τα δόντια και/ή στη γνάθο, πρήξιμο ή πληγές στο εσωτερικό του στόματος, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο, ή χαλάρωση ενός δοντιού ενημερώστε τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως.
- Σε περίπτωση που χρειάζεται να υποβληθείτε σε επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες ή οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με το Anzivi, ιδίως όταν λαμβάνετε ή έχετε λάβει ενδοφλέβιο διφωσφονικό στο αίμα σας.

Σας συνιστάται να κάνετε οδοντιατρικό έλεγχο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Anzivi.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Anzivi δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι η ασφάλεια και το όφελος δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών.

Νέκρωση του οστικού ιστού (οστεονέκρωση) σε οστά εκτός της γνάθου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, που λάμβαναν θεραπεία με μπεβακίζουμάμπη.

Άλλα φάρμακα και Anzivi

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συνδυασμοί του Anzivi με ένα άλλο φάρμακο, που ονομάζεται μηλική σουνιτινίμπη (συνταγογραφείται για καρκίνο νεφρού και του γαστρεντερικού), μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συζητήστε με τον γιατρό σας για να βεβαιωθείτε ότι δεν συνδυάζονται αυτά τα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε θεραπείες με βάση την πλατίνα ή την ταξάνη για τον καρκίνο του πνεύμονα ή τον μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Αυτές οι θεραπείες σε συνδυασμό με Anzivi μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πρόσφατα λάβει ή λαμβάνετε ακτινοθεραπεία.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος. Το Anzivi μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας, καθώς μπορεί να σταματήσει το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας συμβουλεύσει για τη χρήση αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Anzivi και για 6 μήνες τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του Anzivi.

Ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας σε περίπτωση που είστε έγκυος, μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος προσεχώς.

Δεν πρέπει να θηλάζετε το βρέφος σας κατά τη διάρκεια θεραπείας με Anzivi και για 6 μήνες τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση Anzivi, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του βρέφους σας.

Το Anzivi μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα. Παρακαλείστε όπως συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Anzivi δεν έχει δείξει ότι μειώνει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χρήση εργαλείων ή μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί υπνηλία και λιποθυμία με τη χρήση του Anzivi. Εάν αντιμετωπίζετε συμπτώματα που επηρεάζουν την όραση ή τη συγκέντρωσή σας, ή την ικανότητά σας να αντιδράτε, μην οδηγείτε και μην χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματα.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Anzivi

Αυτό το προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Anzivi

Δόση και συχνότητα χορήγησης

Η αναγκαία δόση Anzivi εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος και το είδος του καρκίνου για θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ή 15 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού σας βάρους. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την κατάλληλη δόση Anzivi. Θα λαμβάνετε θεραπεία με Anzivi μία φορά κάθε 2 ή 3 εβδομάδες. Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λαμβάνετε θα εξαρτηθεί από την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία: θα πρέπει να συνεχίζετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο έως ότου το Anzivi αποτύχει στην αναστολή της ανάπτυξης του όγκου σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Μην ανακινείτε το φιαλίδιο. Το Anzivi είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Ανάλογα με τη δόση που συνταγογραφήθηκε για εσάς, μέρος ή όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου Anzivi θα αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν από τη χρήση. Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το αραιωμένο διάλυμα Anzivi με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην μέσα στη φλέβα σας). Η πρώτη έγχυση θα σας δοθεί σε διάστημα 90 λεπτών. Εάν είναι καλά ανεκτή, η δεύτερη έγχυση μπορεί να δοθεί σε διάστημα 60 λεπτών. Οι μεταγενέστερες εγχύσεις μπορεί να σας δοθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Η χορήγηση του Anzivi θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά:

- εάν εμφανίσετε σοβαρή υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία απαιτεί θεραπεία με αντιυπερτασικά φάρμακα,
- εάν έχετε προβλήματα επούλωσης τραύματος μετά από χειρουργική επέμβαση,
- εάν υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.

Η χορήγηση του Anzivi θα πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν εμφανίσετε:

- σοβαρή υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί με φάρμακα για την αρτηριακή πίεση ή μία ξαφνική σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα σας συνοδευόμενη από οίδημα (πρήξιμο) του σώματός σας,
- διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου σας,
- μια μη φυσιολογική σωληνοειδής σύνδεση ή πόρος ανάμεσα στην τραχεία και στον οισοφάγο, μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος, μεταξύ κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του εντέρου, ή μεταξύ άλλων ιστών που συνήθως δεν είναι συνδεδεμένοι (συρίγγιο) και κρίνεται σοβαρή από τον γιατρό σας,
- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα,
- θρόμβο αίματος στις αρτηρίες σας,
- θρόμβο αίματος στα αιμοφόρα αγγεία του πνεύμονά σας,
- κάποια σοβαρή αιμορραγία.

Εάν δοθεί μεγαλύτερη δόση Anzivi από την κανονική

- μπορεί να εκδηλώσετε σοβαρή ημικρανία. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να μιλήσετε άμεσα με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε μία δόση Anzivi

- ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να σας δοθεί η επόμενη δόση Anzivi. Θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με Anzivi

Η διακοπή της θεραπείας με Anzivi μπορεί να σταματήσει την επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου. Μη διακόψετε τη θεραπεία με Anzivi εκτός κι εάν το έχετε συζητήσει με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω παρατηρήθηκαν όταν το Anzivi δόθηκε μαζί με χημειοθεραπεία. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν αυστηρά από την μπεβακισουμάμπη.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση, πείτε το άμεσα στον γιατρό σας ή σε μέλος του ιατρικού προσωπικού. Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν: δυσκολία στην αναπνοή ή πόνο στο στήθος. Μπορεί επίσης να έχετε κοκκινίλα ή έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα, ανατριχίλα και ρίγη, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή τάση για έμεση (έμετος), πρήξιμο, σκοτοδίνη, γρήγορο καρδιακό παλμό και απώλεια συνείδησης.

Θα πρέπει να ζητήσετε βοήθεια άμεσα εάν υποφέρετε από κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι **πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους), συμπεριλαμβάνουν:

- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- αίσθημα μούδιασματος ή τρεμούλιασμα στα χέρια και τα πόδια
- μειωμένος αριθμός κυττάρων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων τα οποία προστατεύουν από λοιμώξεις (πιθανόν να συνοδεύεται με πυρετό) και κυττάρων που βοηθούν την πήξη του αίματος,
- αίσθημα αδυναμίας και έλλειψη ενέργειας
- κόπωση
- διάρροια, ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος,

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να είναι **συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους), συμπεριλαμβάνουν:

- διάτρηση του εντέρου,
- αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στους πνεύμονες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα,
- απόφραξη των αρτηριών από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των φλεβών από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των φλεβών στα πόδια από έναν θρόμβο αίματος,
- καρδιακή ανεπάρκεια,
- προβλήματα στην επούλωση τραύματος μετά από χειρουργική επέμβαση

- ερυθρότητα, απολέπιση, ευαισθησία, πόνο ή φουσκάλες στα δάχτυλα ή τα πόδια
- μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων στο αίμα,
- έλλειψη ενέργειας,
- στομαχικές και εντερικές διαταραχές
- μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή αδυναμία
- ξηροστομία σε συνδυασμό με δίψα και/ή μειωμένα ή σκουρόχρωμα ούρα,
- φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του εντέρου, των πνευμόνων και των διόδων αέρα, της αναπαραγωγής, και του ουροποιητικού συστήματος
- πληγές στο στόμα και στο σωλήνα από το στόμα στο στομάχι, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο και να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση
- άλγος, συμπεριλαμβανομένου πονοκεφάλου, της οσφυαλγίας και του πόνου στην πύελο και τις περιοχές του πρωκτού,
- εντοπισμένη συγκέντρωση πύου,
- λοίμωξη και ιδιαίτερα λοίμωξη στο αίμα ή στην ουροδόχο κύστη,
- μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο ή εγκεφαλικό,
- υπνηλία,
- αιμορραγία από τη μύτη,
- αύξηση του καρδιακού ρυθμού (σφυγμός),
- απόφραξη εντέρου,
- μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ούρων (πρωτεΐνη στα ούρα),
- δύσπνοια ή χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα,
- λοιμώξεις του δέρματος ή των βαθύτερων στιβάδων κάτω από το δέρμα,
- **συρίγγιο:** μη φυσιολογική σωληνοειδής σύνδεση μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος, μεταξύ κόλπου ή άλλων ιστών που συνήθως δεν είναι συνδεδεμένοι, συμπεριλαμβανομένων συνδέσεων μεταξύ του κόλπου και του εντέρου σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας,
- αλλεργικές αντιδράσεις (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα του προσώπου, εξάνθημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλό οξυγόνο στο αίμα σας, πόνο στο στήθος ή ναυτία/έμετο).

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να είναι **σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1.000 ανθρώπους), συμπεριλαμβάνουν:

- ξαφνική, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο, σκοτοδίνη, γρήγορο καρδιακό παλμό, εφίδρωση και απώλεια συνείδησης (αναφυλακτική καταπληξία [shock]).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες **άγνωστης** συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) περιλαμβάνουν:

- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερα στρώματα κάτω από το δέρμα, ειδικά αν είχατε τρύπες στο τοίχωμα του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος,
- αρνητική επίδραση στην ικανότητα μιας γυναίκας να αποκτήσει παιδιά (βλ. τις παραγράφους κάτω από τη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω συστάσεις),
- μια εγκεφαλική πάθηση με συμπτώματα όπως σπασμοί (κρίσεις), πονοκέφαλος, σύγχυση, και διαταραχές στην όραση (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ή PRES),
- συμπτώματα που υποδηλώνουν αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (πονοκέφαλοι, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή σπασμοί), και υψηλή αρτηριακή πίεση,
- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί).
- απόφραξη ενός πολύ μικρού αιμοφόρου αγγείου(ων) αίματος στο νεφρό,
- μη φυσιολογική υψηλή πίεση του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων που καθιστά την δεξιά πλευρά της καρδιάς να λειτουργεί δυσκολότερα από το κανονικό,
- μια τρύπα στο τοίχωμα του χόνδρου που χωρίζει τα ρουθούνια της μύτης,
- μια τρύπα στο στομάχι ή στο έντερο,
- μια ανοιχτή πληγή ή τρύπα στο τοίχωμα του στομάχου ή του λεπτού εντέρου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, τυμπανισμό, μαύρα σαν πίσσα κόπρανα ή αίμα στα κόπρανα ή αίμα στον έμετό σας),
- αιμορραγία από το κατώτερο μέρος του παχέος εντέρου,

- βλάβες στα ούλα με ένα εκτεθειμένο οστό της γνάθου που δεν επουλώνονται και μπορεί να σχετίζεται με πόνο και φλεγμονή του περιβάλλοντος ιστού (βλέπε τις παραγράφους κάτω από τη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω συστάσεις)
- τρύπα στη χοληδόχο κύστη (συμπτώματα και σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, πυρετό, ναυτία / έμετος)

Θα πρέπει να αναζητήσετε βοήθεια το συντομότερο δυνατόν εάν υποφέρετε από κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω.

Οι **πολύ συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους), οι οποίες δεν ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβάνουν:

- δυσκοιλιότητα,
- απώλεια όρεξης,
- πυρετός,
- προβλήματα με τα μάτια (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής δακρύων),
- διαταραχή στην ομιλία,
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης
- ρινική καταρροή
- ξηρό δέρμα, απολέπιση και φλεγμονή του δέρματος, μεταβολή στο χρώμα του δέρματος
- απώλεια σωματικού βάρους
- αιμορραγία από τη μύτη.

Οι **συχνές** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους), οι οποίες δεν ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβάνουν:

- μεταβολές στη φωνή και βραχνάδα.

Ασθενείς άνω των 65 ετών, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των ακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών:

- θρόμβους αίματος στις αρτηρίες που μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή,
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα, και των κυττάρων που βοηθούν την πήξη του αίματος,
- διάρροια,
- ασθένεια,
- πονοκέφαλος,
- κόπωση,
- υψηλή πίεση του αίματος.

Το Ανζιβί μπορεί επίσης να προκαλέσει μεταβολές στους εργαστηριακούς ελέγχους που διεξάγονται από τον γιατρό σας. Αυτές συμπεριλαμβάνουν: μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων στο αίμα, ιδιαίτερα ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκοκυττάρων, ο οποίος βοηθάει στην προστασία από λοιμώξεις) στο αίμα, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, μειωμένο κάλιο στο αίμα, νάτριο ή φωσφόρο (ένα ιχνοστοιχείο), αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση στο αίμα (ένα ένζυμο), αύξηση της κρεατινίνης ορού (μια πρωτεΐνη που μετράται από την εξέταση αίματος για να προσδιοριστεί πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο), τα οποία πιθανόν να είναι σοβαρά.

Πόνος στο στόμα, τα δόντια και / ή το σαγόνι, πρήξιμο ή πληγές στο εσωτερικό του στόματος, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόνι, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα της οστικής βλάβης στη γνάθο (οστεονέκρωση). Ενημερώστε τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (γυναίκες που έχουν καταμήνιο κύκλο) μπορεί να παρατηρήσουν τις περιόδους τους να μην είναι τακτικές ή να μην εκδηλώνονται και μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένη γονιμότητα. Εάν σκέφτεστε να αποκτήσετε παιδιά θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν την έναρξη της θεραπείας σας.

Το Ανζιβί έχει αναπτυχθεί και παρασκευαστεί για τη θεραπεία του καρκίνου με ένεση στην κυκλοφορία του αίματος. Δεν έχει αναπτυχθεί ή παρασκευαστεί για να ενίεται μέσα στο μάτι. Ως εκ τούτου, δεν επιτρέπεται να χορηγείται με αυτόν τον τρόπο. Όταν το Ανζιβί ενίεται απευθείας στο μάτι (μη εγκεκριμένη χρήση), οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν:

- Μόλυνση ή φλεγμονή του οφθαλμικού βολβού,
- Ερυθρότητα του οφθαλμού, μικρά σωματίδια ή κηλίδες στο οπτικό σας πεδίο (εξιδρώματα), πόνος του οφθαλμού,
- Να βλέπετε λάμψεις φωτός με εξιδρώματα, που εξελίσσονται σε απώλεια μέρους της όρασής σας,
- Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση,
- Αιμορραγία εντός του οφθαλμού.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ανζιβί

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο εξωτερικό κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη συντομογραφία EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο φάρμακο

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 72 ημέρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C και για επιπλέον 7 ημέρες σε θερμοκρασία 25±2 °C σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Να μην χρησιμοποιείτε το Ανζιβί, εφόσον παρατηρήσετε τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ανζιβί

- Η δραστική ουσία είναι η μπεβακιζουμάμπη.
Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβακιζουμάμπης, που αντιστοιχεί σε 1,4 έως 16,5 mg/ml όταν αραιωθεί όπως συνιστάται.
Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg μπεβακιζουμάμπης, που αντιστοιχεί σε 1,4 mg/ml όταν αραιωθεί όπως συνιστάται.

Κάθε φιαλίδιο των 16 ml περιέχει 400 mg μπεβακιζουμάμπης, που αντιστοιχεί σε 16,5 mg/ml όταν αραιωθεί όπως συνιστάται.

- Τα άλλα συστατικά είναι τριαλόξη διυδρική, άνυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο, μονοϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο (βλ. παράγραφο 2 «Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Anzivi»), πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Anzivi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Anzivi είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτού καφέ χρώματος υγρό σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από ελαστικό. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπεβακιζουμάμπης σε 4 ml διαλύματος ή 400 mg μπεβακιζουμάμπης σε 16 ml διαλύματος. Κάθε συσκευασία Anzivi περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

FGK Representative Service GmbH
Heimeranstrasse 35
80339 Munich, Γερμανία

Παρασκευαστής

Eurofins Pharma Quality Control
10 rue de l'Aqueduc, ZI du Charpenay
69210 Lentilly
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις <{MM/EEEE}>

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu/>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για το bevacizumab, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υαλοειδή αποφρακτική σπειραματική μικροαγγειοπάθεια που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένης, σε ορισμένες περιπτώσεις, μιας θετικής δοκιμασίας παύσης της πρόκλησης και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιολογική σχέση μεταξύ του bevacizumab και της υαλοειδούς αποφρακτικής σπειραματικής μικροαγγειοπάθειας είναι τουλάχιστον μία εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες του προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν bevacizumab θα πρέπει να τροποποιηθούν ανάλογα.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το bevacizumab, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) bevacizumab παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.