

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ 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

Equidacent 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβασιζουμάμπης\*.

Κάθε φιαλίδιο 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο 16 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.

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

\*Η μπεβασιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα παραγόμενο με τεχνολογία DNA στα κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού.

### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο 4 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 191 mg σορβιτόλης (E420).

Κάθε φιαλίδιο των 16 ml πυκνού διαλύματος περιέχει 764 mg σορβιτόλης (E420).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές προς οπαλίζον, άχρωμο προς ανοικτό καστανοκίτρινο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Η μπεβασιζουμάμπη 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), παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Η μπεβασιζουμάμπη 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 ταζανών ή των ανθρακυκλινών δεν θεωρείται κατάλληλη. Οι ασθενείς που έχουν λάβει σχήματα ταζανών και ανθρακυκλινών στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας εντός των τελευταίων 12 μηνών θα πρέπει να αποκλείονται από τη θεραπεία με Equidacent σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του HER2, παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Η μεβεσισουμάμπη επιπροσθέτως της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για την πρώτης γραμμής θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με μη χειρουργήσιμο προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, πλην του ιστολογικού τύπου κυρίως πλακωδών κυττάρων.

Η μεβεσισουμάμπη σε συνδυασμό με ερλοτινίμπη, 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 υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1).

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

Η μεβεσισουμάμπη σε συνδυασμό με την καρβοπλατίνη και την πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο (σταδίων ΙΙΒ, ΙΙC και ΙV κατά τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής (FIGO)) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (βλ. παράγραφο 5.1).

Η μεβεσισουμάμπη 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 πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεβεσισουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα του VEGF.

Η μεβεσισουμάμπη 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 ενήλικων ασθενών με εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας (βλ. παράγραφο 5.1).

#### **4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Equidacent 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 Equidacent, η οποία χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση, είναι είτε 5 mg/kg είτε 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 3 εβδομάδες.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μέχρι τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

##### Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

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

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μέχρι τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

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

Το Equidacent χορηγείται επιπροσθέτως της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα μέχρι 6 κύκλους θεραπείας, η οποία ακολουθείται από μονοθεραπεία με Equidacent έως την εξέλιξη της νόσου.

Η συνιστώμενη δόση του Equidacent 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 καταδειχθεί και με τις δύο δόσεις των 7,5 mg/kg και 15 mg/kg (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μέχρι τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

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

Ο έλεγχος για τις μεταλλάξεις του EGFR θα πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό Equidacent και ερλοτινίνης. Είναι σημαντικό να επιλεγεί μία καλά επικυρωμένη και δυναμική μεθοδολογία προκειμένου να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικοί ή ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί.

Η συνιστώμενη δόση του Equidacent όταν χρησιμοποιείται επιπροσθέτως της ερλοτινίνης είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία με Equidacent επιπροσθέτως της ερλοτινίνης μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Παρακαλείστε να ανατρέξετε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες της ερλοτινίνης για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης της ερλοτινίνης.

### Προχωρημένος ή/και μεταστατικός καρκίνος νεφρών (mRCC)

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

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μέχρι τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

### Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου

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

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

*Θεραπεία της ευαίσθητης στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου:* Το Equidacent χορηγείται είτε σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη για 6 κύκλους και έως 10 κύκλους είτε σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη για 6 κύκλους και έως 8 κύκλους που ακολουθείται από συνεχή χρήση του Equidacent ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η συνιστώμενη δόση του

Equidacent είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

#### Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

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

Η συνιστώμενη δόση του Equidacent είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη 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:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους.

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

**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 μεβασισζουμάμης 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 δόσολογία.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της μεβασισζουμάμης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις θεραπείας των καρκίνων του παχέος εντέρου, του ορθού, του μαστού, του πνεύμονα, των ωοθηκών, των ωαγωγών, του περιτόνιου, του τραχήλου της μήτρας και του νεφρού.

#### Τρόπος χορήγησης

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

Δεν θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας ώθησης ή ταχείας ενδοφλέβιας χορήγησης (bolus).

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 αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Οι εγχύσεις του Equidacent δεν θα πρέπει να χορηγούνται ή να αναμειγνύονται με διαλύματα γλυκόζης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός όσων 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 ωοθηκών κινεζικού κρικητού (CHO) ή άλλα ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ή εξανθρωποποιημένα αντισώματα.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση γαστρεντερικής διάτρησης και διάτρησης της χοληδόχου κύστης όταν είναι υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Η ενδοκοιλιακή φλεγμονώδης εξεργασία μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για γαστρεντερικές διατρήσεις σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού. Επομένως θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Η προηγηθείσα ακτινοβολία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για γαστρεντερική διάτρηση σε ασθενείς υπό θεραπεία για τον εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και όλοι οι ασθενείς με γαστρεντερική διάτρηση είχαν ιστορικό προηγηθείσας ακτινοβολίας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που εμφανίζουν γαστρεντερική διάτρηση.

#### Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

Οι ασθενείς υπό θεραπεία για εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με μπεβασιζουμάμπη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων μεταξύ του κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του ΓΕ σωλήνα (εντεροκολπικά συρίγγια). Η 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 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 μπεβασιζουμάμπη. Το Equidacent πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με τραχειοοισοφαγικό (ΤΟ) συρίγγιο ή οποιοδήποτε συρίγγιο βαθμού 4 [Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο των ΗΠΑ-Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (NCI-CTCAE έκδ. 3)]. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη συνεχή χρήση της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με άλλα συρίγγια. Σε περιστατικά εσωτερικού συριγγίου που δεν εκδηλώνονται στον γαστρεντερικό σωλήνα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής του Equidacent.

#### Επιπλοκές επούλωσης τραύματος (βλ. παράγραφο 4.8)

Η μπεβασιζουμάμπη 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 περιτονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Η κατάσταση αυτή είναι συνήθως δευτεροπαθής σε

επιπλοκές επούλωσης τραύματος, γαστρεντερική διάτρηση ή σχηματισμό συριγγίου. Η θεραπεία με Equidacent θα πρέπει να διακοπεί στους ασθενείς, οι οποίοι εμφανίζουν νεκρωτική περιτονίτιδα και θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσα η χορήγηση κατάλληλης θεραπείας.

#### Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8)

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση υπέρτασης σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Τα κλινικά στοιχεία ασφάλειας υποδηλώνουν ότι η επίπτωση της υπέρτασης είναι πιθανό να είναι δοσοεξαρτώμενη. Η προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Equidacent. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της μπεβασιζουμάμπης 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 συνήθους αντιυπερτασικής αγωγής κατάλληλης για την περίπτωση του επηρεαζόμενου ασθενούς. Η χρήση διουρητικών για τον έλεγχο της υπέρτασης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση τη σισπλατίνη. Το Equidacent θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εφόσον η κλινικά σημαντική υπέρταση δε μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή ή αν ο ασθενής εμφανίσει υπερτασική κρίση ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια.

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

Σπάνιες είναι οι αναφορές για ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, οι οποίοι ανέπτυξαν σημεία και συμπτώματα τα οποία είναι συμβατά με το PRES, μια σπάνια νευρολογική διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί, μεταξύ άλλων, και με τα ακόλουθα σημεία και συμπτώματα: σπασμούς, κεφαλαλγία, διαταραχή της νοητικής κατάστασης, οπτική διαταραχή ή φλοιώδη τύφλωση, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση 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 Equidacent. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως έχουν 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 μπεβασιζουμάμπη. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρωτεϊνουρία όλων των βαθμών (Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο των ΗΠΑ-Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα [NCI-CTCAE έκδ. 3]) 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 μπεβασιζουμάμπη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο (NCI-CTCAE έκδ. 3).

#### Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη συν χημειοθεραπεία, με ιστορικό αρτηριακής θρομβοεμβολής, διαβήτη ή ηλικία 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 Equidacent.

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

#### Φλεβική θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

Το Equidacent θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν απειλητικές για τη ζωή (βαθμού 4) θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (NCI-CTCAE έκδ. 3). Οι ασθενείς με θρομβοεμβολικές αντιδράσεις  $\leq$  βαθμού 3 θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (NCI-CTCAE έκδ. 3).

#### Αιμορραγία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το μπεβασιζουμάμπη έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαιτέρως αιμορραγίας σχετιζόμενης με τον όγκο. Το Equidacent θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εκδηλώνουν αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη (NCI-CTCAE έκδ. 3) (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ αποκλείονταν συνήθως από τις κλινικές δοκιμές με μπεβασιζουμάμπη με βάση διαδικασίες αποκλεισμού ή σημεία και συμπτώματα. Επομένως, ο κίνδυνος αιμορραγίας του ΚΝΣ σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει αξιολογηθεί προοπτικά σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας του ΚΝΣ και η θεραπεία με Equidacent θα πρέπει να διακόπτεται σε περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το προφίλ ασφάλειας της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με συγγενή αιμορραγική διάθεση, επίκτητη διαταραχή της πήξης του αίματος ή σε ασθενείς που λάμβαναν πλήρη δόση αντιπηκτικών για την αντιμετώπιση θρομβοεμβολής πριν την έναρξη θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη, καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. 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 πλήρη δόση συγχωρηγούμενης βαρφαρίνης και μπεβασιζουμάμπης (NCI-CTCAE έκδ. 3).

#### Πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση

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

#### Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων του μονοπατιού VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να προάγει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων ή/και αρτηριακών διαχωρισμών. Πριν από την έναρξη του Equidacent, αυτός ο κίνδυνος θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου, όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

#### Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) (βλ. παράγραφο 4.8)

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις συμβατές με ΣΚΑ. Τα ευρήματα κυμαίνονταν από ασυμπτωματικές μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας έως συμπτωματική ΣΚΑ που απαιτούσε θεραπεία ή νοσηλεία. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με μπεβασιζουμάμπη όταν έχουν κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, όπως προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

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

Σε ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες και οι οποίοι δεν είχαν λάβει ξανά ανθρακυκλίνες, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση όλων των βαθμών ΣΚΑ στην ομάδα ανθρακυκλίνης + μπεβασιζουμάμπης συγκριτικά με τη θεραπεία με ανθρακυκλίνες μόνο. Οι αντιδράσεις της ΣΚΑ βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν κάπως συχνότερες μεταξύ ασθενών υπό μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με ασθενείς υπό χημειοθεραπεία μόνο. Αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα σε ασθενείς σε άλλες μελέτες του μεταστατικού καρκίνου του μαστού που δεν λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (NCI-CTCAE έκδ. 3) (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ουδετεροπενία και λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8)

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα ποσοστά βαριάς ουδετεροπενίας, επιπλοκής ουδετεροπενίας ή λοίμωξης με ή χωρίς βαριά ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μοιραίων συμβάντων) σε ασθενείς υπό θεραπεία με ορισμένα σχήματα μυελοτοξικής χημειοθεραπείας συν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως σε συνδυασμό με θεραπείες βασισμένες σε πλατίνα ή την ταξάνη στη θεραπεία του NSCLC, του mBC και σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη στον εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς πιθανόν να βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν αντίδραση κατά την έγχυση/υπερευαισθησία. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση μπεβασιζουμάμπης, 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 ιατρικές θεραπείες. Δεν δικαιολογείται η συστηματική χορήγηση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής.

#### Οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ) (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

#### Ενδοϋαλώδης χορήγηση

Η σύνθεση του Equidacent δεν ενδείκνυται για ενδοϋαλώδη χορήγηση.

## Οφθαλμικές διαταραχές

Μεμονωμένες περιπτώσεις και ομαδοποιημένες σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν μετά από μη εγκεκριμένη ενδοϋαλώδη χορήγηση της μεβεσισουμάμπης, οι οποίες επιδεινώθηκαν από φιαλίδια εγκεκριμένα για ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με καρκίνο. Αυτές οι 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 επιπεφυκότος. Ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις είχαν ως αποτέλεσμα την απώλεια όρασης σε διάφορους βαθμούς, συμπεριλαμβανομένης και της μόνιμης τύφλωσης.

## Συστηματικές επιδράσεις μετά από ενδοϋαλώδη χορήγηση

Έχει καταδειχθεί η μείωση της συγκέντρωσης του κυκλοφορούντος VEGF μετά από ενδοϋαλώδη αντι-VEGF θεραπεία. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων των μη οφθαλμικών αιμορραγιών και των αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί μετά από ενδοϋαλώδη ένεση αναστολέων του VEGF.

## Οσθηκική ανεπάρκεια/γονιμότητα

Η μεβεσισουμάμπη 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 μεβεσισουμάμπη.

## Έκδοχα με γνωστή δράση

### Σορβιτόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σορβιτόλη (E420). Οι ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ούτε να τους χορηγείται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επίδραση αντineοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της μεβεσισουμάμπης

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά ουσιαστική αλληλεπίδραση της συγχρηγούμενης χημειοθεραπείας στη φαρμακοκινητική της μεβεσισουμάμπης με βάση τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών αναλύσεων στον πληθυσμό. Δεν υπήρξαν ούτε στατιστικά ούτε κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της μεβεσισουμάμπης σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με μεβεσισουμάμπη, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν μεβεσισουμάμπη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α, ερλοτινίνη ή άλλες χημειοθεραπείες (IFL, 5-FU/LV, καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη, καπεσιταβίνη, δοξορουβικίνη ή σισπλατίνη/γεμισιταβίνη).

### Επίδραση της μεβεσισουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντineοπλασματικών παραγόντων

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά συναφής αλληλεπίδραση της μεβεσισουμάμπης στη φαρμακοκινητική της συγχρηγούμενης ιντερφερόνης άλφα 2α, ερλοτινίνης (και του ενεργού μεταβολίτη της OSI-420) ή των χημειοθεραπειών με ιρινοτεκάνη (και του ενεργού μεταβολίτη της SN38), καπεσιταβίνη, οξαλιπλατίνη (όπως αποδείχθηκε με τη μέτρηση ελεύθερης και συνολικής πλατίνης) και σισπλατίνη. Συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της μεβεσισουμάμπης στη φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης δεν μπορούν να εξαχθούν.

## Συνδυασμός μεβεσισουμάμπης και sunitinib malate

Σε δύο κλινικές μελέτες του μεταστατικού καρκινώματος νεφρών, αναφέρθηκε μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΗΑ) σε 7 από 19 ασθενείς υπό θεραπεία με συνδυασμό μεβεσισουμάμπης (10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες) και sunitinib malate (50 mg ημερησίως).

Η ΜΑΗΑ 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 μεβεσισουμάμπης και του sunitinib malate (βλ. *Υπέρταση, Πρωτεϊνουρία, PRES* στην παράγραφο 4.4).

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

Αυξημένα ποσοστά βαριάς ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης με ή χωρίς βαριά ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων συμβάντων) 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 μεβεσισουμάμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί.

## Σχήματα χημειοθεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα του EGFR σε συνδυασμό μεβεσισουμάμπη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα του EGFR δεν θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία του mCRC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει μεβεσισουμάμπη. Τα αποτελέσματα από τις τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III, PACCE και CAIRO-2 σε ασθενείς με mCRC συνιστούν ότι η χρήση των αντι-EGFR μονοκλωνικών αντισωμάτων πανιτουμουμάμπη και σετουξιμάμπη, αντίστοιχα, σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη και χημειοθεραπεία, συσχετίζεται με ελαττωμένο PFS ή/και OS, και με αυξημένη τοξικότητα συγκριτικά με μεβεσισουμάμπη συν 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 διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της μεβεσισουμάμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι IgG είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα και η μεβεσισουμάμπη αναμένεται να αναστείλει την αγγειογένεση στο έμβρυο και, ως εκ τούτου, υπάρχουν υπόνοιες ότι προκαλεί σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυικών ανωμαλιών σε γυναίκες υπό θεραπεία με μεβεσισουμάμπη μόνο ή σε συνδυασμό με γνωστούς εμβρυοτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.8). Το Equidacent αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3).

## Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η μπεβασίζουμάμμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Καθώς η μητρική IgG απεκκρίνεται στο γάλα και η μπεβασίζουμάμμη θα μπορούσε να βλάψει την ανάπτυξη και εξέλιξη του βρέφους (βλέπε παράγραφο 5.3), οι γυναίκες πρέπει να διακόπτουν τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να μη θηλάζουν για τουλάχιστον έξι μήνες μετά την τελευταία δόση μπεβασίζουμάμμης.

## Γονιμότητα

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

### **4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν:

- Γαστρεντερικές διατρήσεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση, η οποία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες στις κλινικές δοκιμές με ασθενείς που έλαβαν μπεβασίζουμάμμη 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 μπεβασίζουμάμμη είναι πιθανό να είναι δόσοεξαρτώμενη.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται σε αυτήν την παράγραφο 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 ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Στους Πίνακες 1 και 2 αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις.

Στον Πίνακα 1 παρέχονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα που καθορίστηκε ότι έχουν αιτιολογική σχέση με την μπεβασιζουμάμπη μέσω:

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

Στον Πίνακα 2 παρέχεται η συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως σοβαρές αντιδράσεις ορίζονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα με τουλάχιστον 2% διαφορά συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου στις κλινικές μελέτες για αντιδράσεις βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει, επίσης, ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες θεωρούνται από τον ΚΑΚ ως κλινικά σημαντικές ή σοβαρές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες 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 ενέργειες προστίθενται στην κατάλληλη κατηγορία συχνότητας στους παρακάτω πίνακες 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 ενέργειες είναι αντιδράσεις που εμφανίζονται συχνά κατά τη χημειοθεραπεία. Εντούτοις, η μπεβασιζουμάμπη ενδέχεται να παροξύνει 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/Οργάνικό σύστημα                                               | Πολύ συχνές                                                                      | Συχνές                                                                                             | Μη συχνές | Σπάνιες                                                         | Πολύ σπάνιες                           | Συχνότητα Όχι Γνωστή                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και Παρασιτώσεις                                               |                                                                                  | Σηψαιμία, Απόστημα <sup>β,δ</sup> , Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη, Ουρολοίμωξη                              |           | Νεκρωτική περιτονίτιδα <sup>α</sup>                             |                                        |                                                                                              |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος                 | Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Ουδετεροπενία <sup>β</sup> Θρομβοπενία       | Αναιμία, Λεμφοπενία                                                                                |           |                                                                 |                                        |                                                                                              |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                 |                                                                                  | Υπερευαισθησία/αντιδράσεις κατά την έγχυση <sup>α,β,δ</sup>                                        |           |                                                                 |                                        |                                                                                              |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης                               | Ανορεξία Υπομαγνησιαμία Υπονατρίαμια                                             | Αφυδάτωση                                                                                          |           |                                                                 |                                        |                                                                                              |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Περιφερική αισθητική νευροπάθεια <sup>β</sup> , Δυσαρθρία, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Συγκοπή, Υπνηλία                                                    |           | Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας <sup>α,β,δ</sup> | Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια <sup>α</sup> |                                                                                              |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                                    | Οφθαλμική διαταραχή, Αυξημένη δακρύρροια                                         |                                                                                                    |           |                                                                 |                                        |                                                                                              |
| Καρδιακές διαταραχές                                                     |                                                                                  | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>β,δ</sup> , Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία                           |           |                                                                 |                                        |                                                                                              |
| Αγγειακές διαταραχές                                                     | Υπέρταση <sup>β,δ</sup> , Θρομβοεμβολή (φλεβική) <sup>β,δ</sup>                  | Θρομβοεμβολή (αρτηριακή) <sup>β,δ</sup> , Αιμορραγία <sup>β,δ</sup> , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση |           |                                                                 |                                        | Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια <sup>α,β</sup> , Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Δύσπνοια, Ρινίτιδα, Επίσταξη, Βήχας                                              | Πνευμονική αιμορραγία/Αιμόπτυση <sup>β,δ</sup> , Πνευμονική εμβολή, Υποξία, Δυσφωνία               |           |                                                                 |                                        | Πνευμονική υπέρταση <sup>α</sup> , Διάτρηση ρινικού διαφράγματος <sup>α</sup>                |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                            | Αιμορραγία του ορθού, Στοματίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια,                      | Γαστρεντερική διάτρηση <sup>β,δ</sup> , Διάτρηση εντέρου, Είλεός,                                  |           |                                                                 |                                        | Γαστρεντερικό έλκος <sup>α</sup>                                                             |

| Κατηγορία/Οργανικό σύστημα                                                   | Πολύ συχνές                                                                                                                                | Συχνές                                                                                                                            | Μη συχνές | Σπάνιες | Πολύ σπάνιες | Συχνότητα<br>Οχι Γνωστή                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                              | Ναυτία,<br>Έμετος,<br>Κοιλιακό άλγος                                                                                                       | Εντερική<br>απόφραξη,<br>Ορθοκολπικά<br>συρίγγια <sup>δ,ε</sup> ,<br>Διαταραχή του<br>γαστρεντερικού<br>συστήματος,<br>Πρωκταλγία |           |         |              |                                                                                                                 |
| Διαταραχές του<br>ήπατος και των<br>χοληφόρων                                |                                                                                                                                            |                                                                                                                                   |           |         |              | Διάτρηση<br>χοληδόχου<br>κύστης <sup>α,β</sup>                                                                  |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και<br>του υποδόριου<br>ιστού                     | Επιπλοκές<br>επούλωσης<br>τραύματος <sup>β,δ</sup> ,<br>Αποφολιδωτική<br>δερματίτιδα,<br>Ξηροδερμία,<br>Αποχρωματισμ<br>ός του<br>δέρματος | Σύνδρομο<br>παλαμο-<br>πελματιαίας<br>ερυθροδυσαισθ<br>ησίας                                                                      |           |         |              |                                                                                                                 |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος και<br>του συνδετικού<br>ιστού | Αρθραλγία,<br>Μυαλγία                                                                                                                      | Συρίγγια <sup>β,δ</sup> ,<br>Μυϊκή<br>αδυναμία,<br>Οσφυαλγία                                                                      |           |         |              | Οστεονέκρω<br>ση της<br>γνάθου <sup>α,β</sup> ,<br>Οστεονέκρω<br>ση εκτός της<br>κάτω<br>γνάθου <sup>α,στ</sup> |
| Διαταραχές των<br>νεφρών και των<br>ουροφόρων<br>οδών                        | Πρωτεϊνουρία <sup>β,δ</sup>                                                                                                                |                                                                                                                                   |           |         |              |                                                                                                                 |
| Διαταραχές του<br>αναπαραγωγικο<br>ύ συστήματος<br>και του μαστού            | Ωοθηκική<br>ανεπάρκεια <sup>β,γ,δ</sup>                                                                                                    | Πυελικό άλγος                                                                                                                     |           |         |              |                                                                                                                 |
| Συγγενείς,<br>οικογενείς και<br>γενετικές<br>διαταραχές                      |                                                                                                                                            |                                                                                                                                   |           |         |              | Εμβρυικές<br>ανωμαλίες <sup>α,β</sup>                                                                           |
| Γενικές<br>διαταραχές και<br>καταστάσεις της<br>οδού χορήγησης               | Εξασθένηση,<br>Κόπωση,<br>Πυρεξία,<br>Άλγος,<br>Φλεγμονή<br>βλεννογόνου                                                                    | Λήθαργος                                                                                                                          |           |         |              |                                                                                                                 |
| Παρακλινικές<br>εξετάσεις                                                    | Μείωση του<br>βάρους                                                                                                                       |                                                                                                                                   |           |         |              |                                                                                                                 |

Όταν σημειώθηκαν συμβάματα ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου τόσο όλων των βαθμών όσο και των βαθμών 3-5 σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκε η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς. Τα δεδομένα δεν είναι προσαρμοσμένα για τον διαφορικό χρόνο υπό θεραπεία.

<sup>α</sup> Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στον πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία».

- <sup>β</sup> Οι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα συμβάντων που περιγράφουν μια ιατρική έννοια παρά μία πάθηση ή προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες). Αυτή η ομάδα ιατρικών όρων μπορεί να περιλαμβάνει την ίδια υποκείμενη παθοφυσιολογία (π.χ. οι αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβάνουν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).
- <sup>γ</sup> Βάσει μιας υπομελέτης της NSABP C-08 με 295 ασθενείς.
- <sup>δ</sup> Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών».
- <sup>ε</sup> Τα ορθοκολπικά συρίγγια είναι τα πιο συχνά συρίγγια στην κατηγορία των εντεροκολπικών συριγγίων.
- <sup>στ</sup> Παρατηρήθηκε μόνο σε παιδιατρικό πληθυσμό.

**Πίνακας 2. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα**

| Κατηγορία/<br>οργανικό<br>σύστημα                                    | Πολύ συχνές                                                                             | Συχνές                                                                                                                                                          | Όχι<br>συχνές | Σπάνιες | Πολύ<br>σπάνιες | Μη γνωστή<br>συχνότητα                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και<br>παρασιτώσεις                                        |                                                                                         | Σηψαιμία,<br>Κυτταρίτιδα,<br>Απόστημα <sup>α,β</sup> ,<br>Λοίμωξη,<br>Λοίμωξη του<br>ουροποιητικού                                                              |               |         |                 | Νεκρωτική<br>περιτονίτιδα <sup>γ</sup>                                                                               |
| Διαταραχές του<br>αιμοποιητικού<br>και του<br>λεμφικού<br>συστήματος | Εμύρετη<br>ουδετεροπενία,<br>Λευκοπενία,<br>Ουδετεροπενία <sup>α</sup> ,<br>Θρομβοπενία | Αναιμία,<br>Λεμφοπενία                                                                                                                                          |               |         |                 |                                                                                                                      |
| Διαταραχές του<br>ανοσοποιητικού<br>συστήματος                       |                                                                                         |                                                                                                                                                                 |               |         |                 | Υπερευαισθησία,<br>Αντιδράσεις κατά την<br>έγχυση <sup>α,β,γ</sup>                                                   |
| Διαταραχές του<br>μεταβολισμού<br>και της θρέψης                     |                                                                                         | Αφυδάτωση,<br>Υπονατρίαμία                                                                                                                                      |               |         |                 |                                                                                                                      |
| Διαταραχές του<br>νευρικού<br>συστήματος                             | Περιφερική<br>αισθητική<br>νευροπάθεια <sup>α</sup>                                     | Αγγειακό<br>εγκεφαλικό<br>επεισόδιο,<br>Συγκοπή,<br>Υπνηλία,<br>Κεφαλαλγία                                                                                      |               |         |                 | Σύνδρομο οπίσθιας<br>αναστρέψιμης<br>εγκεφαλοπάθειας <sup>α,β,γ</sup> ,<br>Υπερτασική<br>εγκεφαλοπάθεια <sup>γ</sup> |
| Καρδιακές<br>διαταραχές                                              |                                                                                         | Συμφορητική<br>καρδιακή<br>ανεπάρκεια <sup>α,β</sup> ,<br>Υπερκοιλιακή<br>ταχυκαρδία                                                                            |               |         |                 |                                                                                                                      |
| Αγγειακές<br>διαταραχές                                              | Υπέρταση <sup>α,β</sup>                                                                 | Θρομβοεμβολή<br>(αρτηριακή) <sup>α,β</sup> ,<br>Αιμορραγία <sup>α,β</sup> ,<br>Θρομβοεμβολή<br>(φλεβική) <sup>α,β</sup> ,<br>Εν τω βάθει<br>φλεβική<br>θρόμβωση |               |         |                 | Νεφρική θρομβωτική<br>μικροαγγειοπάθεια <sup>β,γ</sup> ,<br>Ανευρύσματα και<br>αρτηριακοί<br>διαχωρισμοί             |
| Διαταραχές του<br>αναπνευστικού<br>συστήματος, του                   |                                                                                         | Πνευμονική<br>αιμορραγία/<br>Αιμόπτυση <sup>α,β</sup>                                                                                                           |               |         |                 | Πνευμονική<br>υπέρταση <sup>γ</sup> , Διάτρηση<br>ρινικού διαφράγματος <sup>γ</sup>                                  |

| Κατηγορία/<br>οργανικό<br>σύστημα                                            | Πολύ συχνές                                    | Συχνές                                                                                                                                                                            | Όχι<br>συχνές | Σπάνιες | Πολύ<br>σπάνιες | Μη γνωστή<br>συχνότητα                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| θώρακα και του<br>μεσοθωράκιου                                               |                                                | Πνευμονική<br>εμβολή,<br>Επίσταξη,<br>Δύσπνοια,<br>Υποξία                                                                                                                         |               |         |                 |                                                                                                          |
| Διαταραχές του<br>γαστρεντερικού                                             | Διάρροια,<br>Ναυτία, Έμετος,<br>Κοιλιακό άλγος | Διάρτηση<br>εντέρου, Ειλεός,<br>Εντερική<br>απόφραξη,<br>Ορθοκολπικά<br>συρίγγια <sup>γ,δ</sup> ,<br>Διαταραχή του<br>γαστρεντερικού<br>συστήματος,<br>Στοματίτιδα,<br>Πρωκταλγία |               |         |                 | Γαστρεντερική<br>διάτρηση <sup>α,β</sup> ,<br>Γαστρεντερικό έλκος <sup>γ</sup> ,<br>Αιμορραγία του ορθού |
| Διαταραχές του<br>ήπατος και των<br>χοληφόρων                                |                                                |                                                                                                                                                                                   |               |         |                 | Διάτρηση χοληδόχου<br>κύστης <sup>β,γ</sup>                                                              |
| Διαταραχές του<br>δέρματος και του<br>υποδόριου ιστού                        |                                                | Επιπλοκές<br>επούλωσης<br>τραύματος <sup>α,β</sup> ,<br>Σύνδρομο<br>παλαμο-<br>πελματιαίας<br>ερυθροδυσαιμώ-<br>σης                                                               |               |         |                 |                                                                                                          |
| Διαταραχές του<br>μυοσκελετικού<br>συστήματος και<br>του συνδετικού<br>ιστού |                                                | Συρίγγια <sup>α,β</sup> ,<br>Μυαλγία,<br>Αρθραλγία,<br>Μυϊκή<br>αδυναμία,<br>Οσφυαλγία                                                                                            |               |         |                 | Οστεονέκρωση της<br>γνάθου <sup>β,γ</sup>                                                                |
| Διαταραχές των<br>νεφρών και των<br>ουροφόρων<br>οδών                        |                                                | Πρωτεϊνουρία <sup>α,β</sup>                                                                                                                                                       |               |         |                 |                                                                                                          |
| Διαταραχές του<br>αναπαραγωγικού<br>συστήματος και<br>του μαστού             |                                                | Πυελικό άλγος                                                                                                                                                                     |               |         |                 | Ωοθηκική<br>ανεπάρκεια <sup>α,β</sup>                                                                    |
| Συγγενείς,<br>οικογενείς και<br>γενετικές<br>διαταραχές                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |               |         |                 | Εμβρυικές<br>ανωμαλίες <sup>α,γ</sup>                                                                    |
| Γενικές<br>διαταραχές και<br>καταστάσεις της<br>οδού χορήγησης               | Εξασθένηση,<br>Κόπωση                          | Άλγος,<br>Λήθαργος,<br>Φλεγμονή<br>βλεννογόνου                                                                                                                                    |               |         |                 |                                                                                                          |

Στον Πίνακα 2 παρέχεται η συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως σοβαρές αντιδράσεις ορίζονται τα ανεπιθύμητα συμβάντα με τουλάχιστον 2% διαφορά συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου στις κλινικές μελέτες για αντιδράσεις βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει, επίσης, ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες θεωρούνται από τον ΚΑΚ ως κλινικά σημαντικές ή

σοβαρές. Αυτές οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές, αλλά οι αντιδράσεις Βαθμού 3-5 δεν πληρούσαν το κατώτατο όριο διαφοράς τουλάχιστον 2% συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει, επίσης, κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες παρατηρήθηκαν μόνο μετά την κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, η συχνότητα και ο βαθμός κατά NCI-CTCAE δεν είναι γνωστά. Επομένως, αυτές οι κλινικά σημαντικές αντιδράσεις έχουν συμπεριληφθεί στον Πίνακα 2 εντός της στήλης με τίτλο «Μη γνωστή συχνότητα».

- <sup>a</sup> Οι όροι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα συμβάντων που περιγράφουν μια ιατρική έννοια παρά μία πάθηση ή προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες). Αυτή η ομάδα ιατρικών όρων μπορεί να περιλαμβάνει την ίδια υποκείμενη παθοφυσιολογία (π.χ. οι αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου αγγειακού εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).
- <sup>β</sup> Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών».
- <sup>γ</sup> Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στον πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία».
- <sup>δ</sup> Τα ορθοκολικά συρίγγια είναι τα συχνότερα συρίγγια στην κατηγορία των εντεροκολικών συριγγίων.

#### Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Η μπεβασιζουμάμπη 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 μια 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 τύπο και σοβαρότητα, κυμαινόμενη από τη διαπίστωση παρουσίας ελεύθερου αέρα στην απλή ακτινογραφία κοιλιάς, η οποία απέδραμε 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.

Μοιραία έκβαση αναφέρθηκε στο ένα τρίτο περίπου των σοβαρών περιπτώσεων διατρήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα, το οποίο αντιστοιχεί στο 0,2%-1% επί του συνόλου των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη.

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

##### Εντεροκολικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

Σε μια μελέτη ασθενών με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η επίπτωση των εντεροκολικών συριγγίων ήταν 8,3% στις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και 0,9% σε ασθενείς ελέγχου, οι οποίες είχαν στο σύνολό τους ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας της πυέλου. Η συχνότητα των εντεροκολικών συριγγίων στην ομάδα υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη + χημειοθεραπεία ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με υποτροπή εντός

του πεδίου προηγούμενης ακτινοβολίας (16,7%) σε σύγκριση με τις 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 εκτροπής των στομίων.

#### Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η χρήση της μπεβασιζουμάμπης έχει συσχετιστεί με σοβαρά περιστατικά συρίγγιων συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων που είχαν ως αποτέλεσμα σε θάνατο.

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

Σε διάφορες ενδείξεις παρατηρήθηκαν μη συχνές ( $\geq 0,1\%$  έως  $< 1\%$ ) αναφορές συρίγγιων σε άλλα μέρη του σώματος εκτός από τον γαστρεντερικό σωλήνα (π.χ. βρογχοπλευρτικά συρίγγια 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 μία εβδομάδα σε μεγαλύτερα του 1 έτους από την έναρξη της μπεβασιζουμάμπης, με τις περισσότερες αντιδράσεις να εκδηλώνονται εντός του πρώτου 6-μήνου θεραπείας.

#### Επούλωση τραύματος (βλ. παράγραφο 4.4)

Με βάση τη δυνητική ανεπιθύμητη επίδραση της μπεβασιζουμάμπης 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, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση 28-60 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη δεν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σε μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος που εμφανίστηκαν εντός 60 ημερών από μείζονα χειρουργική επέμβαση, αν ο ασθενής ήταν υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης. 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 μελέτες του τοπικά υποτροπιάζοντα και μεταστατικού καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραύματος βαθμού 3-5 σε ποσοστό έως και 1,1% των ασθενών υπό μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό έως 0,9% των ασθενών στα σκέλη ελέγχου (NCI-CTCAE έκδ. 3).

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 μπεβασιζουμάμπης συγκριτικά με 0,1% των ασθενών στο σκέλος ελέγχου (NCI-CTCAE έκδ. 3).

#### Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

Στις κλινικές δοκιμές, με εξαίρεση τη μελέτη JO25567, η συνολική επίπτωση της υπέρτασης (όλοι οι Βαθμοί) κυμάνθηκε έως 42,1% στα σκέλη που περιείχαν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό έως 14% στα σκέλη ελέγχου. Η συνολική επίπτωση της υπέρτασης Βαθμού 3 και 4 κατά NCI-CTC σε

ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη κυμάνθηκε από 0,4% έως 17,9%. Εκδηλώθηκε υπέρταση Βαθμού 4 (υπερτασική κρίση) σε ποσοστό μέχρι 1,0% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με ερλοτινίμπη ως πρώτη γραμμή θεραπείας για μη πλακώδες NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR συγκριτικά με το 14,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ερλοτινίμπη μόνο. Υπέρταση βαθμού 3 παρατηρήθηκε στο 60,0% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με ερλοτινίμπη συγκριτικά με το 11,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ερλοτινίμπη μόνο. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά υπέρτασης βαθμού 4 ή 5.

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

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

Ο κίνδυνος της σχετιζόμενης με την μπεβασιζουμάμπη υπέρτασης δεν συσχετίστηκε με τα χαρακτηριστικά αναφοράς, την υποκείμενη νόσο ή την ταυτόχρονη θεραπεία του ασθενούς.

#### Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχουν γίνει σπάνια αναφορές ότι ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη ανέπτυξαν σημεία και συμπτώματα συμβατά με PRES, μια σπάνια νευρολογική διαταραχή. Η εκδήλωσή του μπορεί να συμπεριλαμβάνει σπασμούς, κεφαλαλγία, αλλαγή της νοητικής κατάστασης, οπτική διαταραχή ή φλοιώδη τύφλωση, με ή χωρίς συσχετιζόμενη 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, εκτός από τη διακοπή της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη συνιστάται επίσης η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων με άμεση θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου της υπέρτασης (αν συνδέονται με σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση). 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 μπεβασιζουμάμπη σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως αναπτύξει PRES.

Στις κλινικές δοκιμές, έχουν αναφερθεί 8 περιστατικά PRES. Δύο από τα οκτώ περιστατικά δεν επιβεβαιώθηκαν ακτινολογικά με MRI.

#### Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

Στις κλινικές δοκιμές, έχει αναφερθεί πρωτεϊνουρία σε ποσοστό εντός του εύρους 0,7% έως 54,7% σε ασθενείς που λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη.

Η πρωτεϊνουρία κυμαινόταν σε σοβαρότητα από κλινικά ασυμπτωματικά, παροδικά, ίχνη πρωτεϊνουρίας έως νεφρωσικό σύνδρομο με τη μεγάλη πλειονότητα να είναι πρωτεϊνουρία βαθμού 1 (NCI-CTCAE έκδ. 3). Η πρωτεϊνουρία βαθμού 3 αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 10,9% των ασθενών υπό θεραπεία. Η πρωτεϊνουρία βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία. Ο έλεγχος για πρωτεϊνουρία συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας με Equidacent. Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές, τα επίπεδα της πρωτεΐνης στα ούρα σε τιμές  $\geq 2$  g/24 ώρες προκάλεσε τη διακοπή της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη 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 βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE έκδ. 3 κυμάνθηκε από 0,4% έως 6,9% στους ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με το έως 4,5% στους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της χημειοθεραπείας.

Από μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί αιμορραγικές αντιδράσεις 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> βαθμού σε ποσοστό έως και το 8,3% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 δοκιμές ήταν κυρίως αιμορραγία σχετιζόμενη με όγκο (βλ. παρακάτω) και ελαφρά βλεννογονοδερματική αιμορραγία (π.χ. επίσταση).

#### Αιμορραγία σχετιζόμενη με τον όγκο (βλ. παράγραφο 4.4)

Κυρίως σε δοκιμές σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) παρατηρήθηκε μείζων ή μαζική πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν ιστολογικό τύπο πλακωδών κυττάρων, θεραπεία με αντινευματικές/αντιφλεγμονώδεις ουσίες, θεραπεία με αντιπηκτικά, προηγούμενη ακτινοθεραπεία, θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό αθηροσκληρώσης, όγκος κεντρικής εντόπισης και σπηλαιοποίηση των όγκων πριν από ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι μόνες μεταβλητές που έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με αιμορραγία ήταν η θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και ο ιστολογικός τύπος πλακωδών κυττάρων. Οι ασθενείς με NSCLC γνωστού ιστολογικού τύπου πλακωδών κυττάρων ή μεικτού κυτταρικού τύπου με ιστολογικό τύπο κυρίως πλακωδών κυττάρων, αποκλείστηκαν από επακόλουθες δοκιμές φάσης III, ενώ οι ασθενείς με άγνωστο ιστολογικό τύπο όγκου συμπεριλήφθηκαν σε αυτές.

Σε ασθενείς με NSCLC, εξαιρουμένων του ιστολογικού τύπου κυρίως πλακωδών κυττάρων, εκδηλώθηκαν αντιδράσεις όλων των βαθμών με συχνότητα έως 9,3% όταν λάμβαναν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη συν χημειοθεραπεία συγκριτικά με το έως 5% των ασθενών υπό θεραπεία με χημειοθεραπεία μόνο. Οι αντιδράσεις βαθμού 3-5 παρατηρήθηκαν σε ποσοστό έως 2,3% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη συν χημειοθεραπεία συγκριτικά με ποσοστό <1% των ασθενών υπό χημειοθεραπεία μόνο (NCI-CTCAE έκδ. 3). Μπορεί ξαφνικά να εκδηλωθεί μείζων ή μαζική πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση και ως τα δύο τρίτα των σοβαρών πνευμονικών αιμορραγιών είχαν θανατηφόρα έκβαση.

Έχουν αναφερθεί γαστροεντερικές 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, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών αιμορραγίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 4.4).

Η επίπτωση αιμορραγίας του ΚΝΣ σε ασθενείς με μη θεραπευμένες μεταστάσεις του ΚΝΣ και υπό μπεβασιζουμάμπη δεν έχει αξιολογηθεί προοπτικά 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 μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με 1 περιστατικό (βαθμού 5) σε σύνολο 96 ασθενών (1%), οι οποίοι δεν είχαν εκτεθεί σε μπεβασιζουμάμπη. Σε δύο διαδοχικές μελέτες σε ασθενείς με θεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις (οι οποίες συμπεριλάμβαναν περίπου 800 ασθενείς), ένα περιστατικό βαθμού 2 αιμορραγίας του ΚΝΣ αναφέρθηκε σε 83 άτομα υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (1,2%) κατά τον χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης για την ασφάλεια (NCI-CTCAE έκδ. 3).

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε βλεννογονοδερματική αιμορραγία σε ποσοστό έως 50% των ασθενών που λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη. Αυτά τα περιστατικά ήταν πιο συχνά επίσταξη βαθμού 1 κατά NCI-CTCAE έκδ. 3, η οποία διήρκεσε λιγότερο από 5 λεπτά, απέδραμε χωρίς ιατρική παρέμβαση και δεν απαίτησε αλλαγές στο δοσολογικό σχήμα με μπεβασιζουμάμπη. 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 υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη για διάφορες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, των παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και άλλων αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων.

Σε κλινικές δοκιμές, η συνολική επίπτωση των αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων κυμάνθηκε έως 3,8% στα σκέλη που περιείχαν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό έως 2,1 % των σκελών ελέγχου της χημειοθεραπείας. Αναφέρθηκε θανατηφόρα έκβαση σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία μόνο. Εκδηλώθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένων παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων) σε ποσοστό έως 2.7% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με ποσοστό έως 0,5% των ασθενών υπό χημειοθεραπεία μόνο. Αναφέρθηκε εμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με ποσοστό έως 0,7% των ασθενών υπό θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία.

Σε μία κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη/φολινικό οξύ, την AVF2192g, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για θεραπεία με ιρινοτεκάνη. Σε αυτήν τη δοκιμή παρατηρήθηκαν αρτηριακές 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 μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με αυτούς υπό χημειοθεραπεία ελέγχου μόνο. Οι φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρομβοφλεβίτιδα.

Σε κλινικές δοκιμές για όλες τις ενδείξεις, η συνολική επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων κυμαίνονταν σε ποσοστό από 2,8% έως 17,3% των ασθενών υπό μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό 3,2% έως 15,6% των ομάδων ελέγχου.

Έχουν αναφερθεί φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις βαθμού 3-5 (NCI-CTCAE έκδ. 3) σε ποσοστό έως 7,8% των ασθενών υπό θεραπεία με χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό έως 4,9% των ασθενών υπό θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία (σε όλες τις ενδείξεις, εξαιρουμένου του εμμένουτος, υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας).

Από μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα βαθμού 3-5 σε ποσοστό έως και το 15,6% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη συγκριτικά με ποσοστό έως 7,0% των ασθενών υπό θεραπεία με πακλιταξέλη και σισπλατίνη.

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

#### Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)

Σε κλινικές δοκιμές με μπεβασιζουμάμπη, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) παρατηρήθηκε σε όλες τις καρκινικές ενδείξεις που έχουν μελετηθεί ως σήμερα, αλλά εμφανίστηκε 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, αναφέρθηκε ΣΚΑ Βαθμού 3 (NCI-CTCAE έκδ. 3) ή μεγαλύτερου σε ποσοστό έως 3,5% των ασθενών υπό μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με ποσοστό 0,9% στα σκέλη ελέγχου. Για τους ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν ανθρακυκλίνες ταυτόχρονα με μπεβασιζουμάμπη, οι επιπτώσεις της ΣΚΑ βαθμού 3 ή μεγαλύτερου για τα αντίστοιχα σκέλη μπεβασιζουμάμπης και ελέγχου ήταν παρόμοιες με αυτές των άλλων μελετών σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού: 2,9% στο σκέλος ανθρακυκλίνης + μπεβασιζουμάμπης και 0 % στο σκέλος ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στη μελέτη AVF3694g οι επιπτώσεις όλων των βαθμών της ΣΚΑ ήταν παρόμοιες μεταξύ των σκελών ανθρακυκλίνης + μπεβασιζουμάμπης (6,2%) και ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου (6,0%).

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

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές της μπεβασιζουμάμπης, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΣΚΑ κατά NYHA (Καρδιολογική Ένωση Νέας Υόρκης) II-IV αποκλείστηκαν, επομένως δεν υπάρχουν πληροφορίες για κίνδυνο ΣΚΑ σε αυτόν τον πληθυσμό.

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

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση της ΣΚΑ σε κλινική δοκιμή ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B-κύτταρα υπό μπεβασιζουμάμπη με μια αθροιστική δόση δοξορουβικίνης μεγαλύτερη από 300 mg/m<sup>2</sup>. Αυτή η κλινική δοκιμή φάσης III συνέκρινε τη ριτουξιμάμπη/κυκλοφωσφamide/δοξορουβικίνη/ βινκριστίνη/πρεδνιζόνη (R-CHOP) συν μπεβασιζουμάμπη με την R-CHOP χωρίς μπεβασιζουμάμπη. Μολονότι, η επίπτωση της ΣΚΑ ήταν και στα δύο σκέλη μεγαλύτερη από αυτήν που έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν για θεραπεία με δοξορουβικίνη, το ποσοστό ήταν υψηλότερο στο σκέλος R-CHOP συν μπεβασιζουμάμπη. 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/m<sup>2</sup> όταν συνδυάζονται με μπεβασιζουμάμπη.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/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 υπό μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία από ό,τι σε χημειοθεραπεία μόνο. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων σε ορισμένες κλινικές δοκιμές της μπεβασιζουμάμπης είναι συχνές (μέχρι 5% σε ασθενείς υπό μπεβασιζουμάμπη).

#### Λοιμώξεις

Από μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί λοιμώξεις 3<sup>ου</sup>-5<sup>ου</sup> βαθμού έχουν αναφερθεί σε ποσοστό έως 24% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη συγκριτικά με ποσοστό έως 13% των ασθενών υπό θεραπεία με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

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

Στην NSABP C-08, μια δοκιμή φάσης III της μεβασισουμάμπης σε επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, η επίπτωση νέων περιστατικών ωοθηκικής ανεπάρκειας, που ορίζεται ως αμηνόρροια διάρκειας 3 ή περισσότερων μηνών, το επίπεδο FSH  $\geq 30$  mIU/ml και ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης  $\beta$ -HCG ορού, έχει αξιολογηθεί σε 295 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Νέα περιστατικά ωοθηκικής ανεπάρκειας αναφέρθηκαν σε ποσοστό 2,6% των ασθενών στην ομάδα mFOLFOX-6 σε σύγκριση με ποσοστό 39% στην ομάδα mFOLFOX-6 + μεβασισουμάμπης. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με μεβασισουμάμπη, η ωοθηκική λειτουργία ανακτήθηκε σε 86,2% των γυναικών που αξιολογήθηκαν. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της θεραπείας με μεβασισουμάμπη στη γονιμότητα είναι άγνωστες.

#### Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

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

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

Κλινικές δοκιμές κατέδειξαν ότι παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού (κυμαινόμενες μεταξύ 1,5-1,9 φορές επί των αρχικών επιπέδων), με και χωρίς πρωτεϊνουρία, σχετίζονται με τη χρήση της μεβασισουμάμπης. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού δεν σχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση των κλινικών εκδηλώσεων νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με μεβασισουμάμπη.

#### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η ηλικία  $> 65$  ετών συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (ΠΙΕ) και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ΕΜ). Άλλες αντιδράσεις με υψηλότερη συχνότητα που υπήρξαν σε ασθενείς άνω των 65 ετών ήταν λευκοπενία και θρομβοπενία βαθμού 3-4 (NCI-CTCAE έκδ. 3), καθώς και όλων των βαθμών ουδετεροπενία, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία και κόπωση συγκριτικά με αυτές σε ασθενείς ηλικίας  $\leq 65$  ετών, κατά τη θεραπεία με μεβασισουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 στην ενότητα *Θρομβοεμβολία*). Σε μία κλινική δοκιμή, η επίπτωση της υπέρτασης βαθμού  $\geq 3$  ήταν διπλάσια σε ασθενείς ηλικίας  $> 65$  ετών σε σχέση με την νεότερη ηλικιακή ομάδα ( $< 65$  ετών). Σε μια μελέτη ασθενών με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών, η αλωπεκία, η φλεγμονή βλεννογόνου, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια, η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αναφέρθηκαν επίσης και εμφανίστηκαν σε ποσοστό τουλάχιστον 5% υψηλότερο στο σκέλος CT + BV για ασθενείς υπό θεραπεία με μεβασισουμάμπη ηλικίας  $\geq 65$  ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με μεβασισουμάμπη ηλικίας  $< 65$  ετών.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση άλλων αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων της γαστρεντερικής διάτρησης, επιπλοκών επούλωσης τραύματος, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αιμορραγίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ( $> 65$  ετών), οι οποίοι λάμβαναν μεβασισουμάμπη συγκριτικά με όσους ήταν ηλικίας  $\leq 65$  ετών και υπό θεραπεία με μεβασισουμάμπη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Στη μελέτη BO25041 της μεβεσισιζουμάμης που προστέθηκε στη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (ΑΘ) με ταυτόχρονη και επικουρική τεμοζολομίδη σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνδιακό, υποσκηνδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα, το προφίλ ασφαλείας ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλους τύπους όγκων σε ενήλικες υπό θεραπεία με μεβεσισιζουμάμη.

Στη μελέτη BO20924 της μεβεσισιζουμάμης με τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία στο μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και το μη ραβδομυοσάρκωματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων, το προφίλ ασφαλείας των παιδιών υπό θεραπεία με μεβεσισιζουμάμη ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες υπό θεραπεία με μεβεσισιζουμάμη.

Το Equidacent 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 υπό θεραπεία με μεβεσισιζουμάμη.

### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

#### **Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία**

| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)</b>                                  | <b>Αντιδράσεις (συχνότητα*)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                               | Νεκρωτική περιτονίτιδα, συνήθως δευτεροπαθής σε επιπλοκές επούλωσης τραύματος, γαστρεντερική διάτρηση ή σχηματισμός συριγγίου (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)                                                                                                                                                                                                    |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                 | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις κατά την έγχυση (μη γνωστές), με τις παρακάτω πιθανές συνοδές εκδηλώσεις: δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθεις/ερυθρότητα/εξάνθημα, υπόταση ή υπέρταση, αποκορεσμός οξυγόνου, θωρακικό άλγος, ρίγη και ναυτία/έμετος (βλ. επίσης παραπάνω παράγραφο 4.4 και Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση) |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                                       | Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (πολύ σπάνια) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και Υπέρταση στην παράγραφο 4.8)<br>Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)                                                                                                                                                                   |
| Αγγειακές διαταραχές                                                     | Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η οποία μπορεί να έχει κλινικό σύμπτωμα την πρωτεϊνουρία (μη γνωστή) με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση σουνιτινίμης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την πρωτεϊνουρία, βλ. παράγραφο 4.4 και Πρωτεϊνουρία στην παράγραφο 4.8                                                                                              |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Διάτρηση ρινικού διαφράγματος (δεν είναι γνωστή) Πνευμονική υπέρταση (δεν είναι γνωστή) Δυσφωνία (συχνή)                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού                                            | Γαστρεντερικό έλκος (δεν είναι γνωστή)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                                  | Διάτρηση της χοληδόχου κύστης (δεν είναι γνωστή)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού         | Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ONΓ) σε ασθενείς υπό θεραπεία με μεβεσισιζουμάμη, η πλειοψηφία των οποίων εμφανίστηκαν σε ασθενείς που είχαν προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου για ONΓ, ιδιαίτερα έκθεση σε ενδοφλέβια                                                                                                                      |

|                                                |                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | διφωσφονικά ή/και ιστορικό οδοντικής νόσου που απαιτούσε επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)                                                                      |
|                                                | Περιστατικά οστεονέκρωσης εκτός της κάτω γνάθου έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Παιδιατρικός πληθυσμός)                        |
| Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές | Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλέπε 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 ενδοφλέβια κάθε 2 εβδομάδες) συσχετίστηκε με σοβαρή ημικρανία σε κάποιους ασθενείς.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01X C07.

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

#### Μηχανισμός δράσης

Η μπεβασιζουμάμπη προσδένεται στον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), τον κύριο παράγοντα κινητοποίησης της αγγειοποίησης και αγγειογένεσης και ως εκ τούτου αναστέλλει την πρόσδεση του VEGF στους υποδοχείς του, Flt-1 (VEGFR-1) και KDR (VEGFR-2), στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η εξουδετέρωση της βιολογικής δραστηριότητας του VEGF υποστέφει την αγγειοποίηση των όγκων, ομαλοποιεί το εναπομένον αγγειακό δίκτυο και αναστέλλει τον σχηματισμό νέων αγγείων του όγκου και ως εκ τούτου αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η χορήγηση της μπεβασιζουμάμπης ή του μητρικού της αντισώματος μύος σε ξενομεταμοσχευθέντα μοντέλα καρκίνου σε θυμεκτομηθέντες μύες, 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 μετεβασιζουμάμπη συνδυάστηκε με δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα:

- AVF2107g: Ένα εβδομαδιαίο σχήμα με ιρινοτεκάνη/ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-φθοριοουρακίλης/φολινικού οξέος (IFL) για ένα σύνολο 4 εβδομάδων κάθε κύκλου διάρκειας 6 εβδομάδων (σχήμα Saltz).
- AVF0780g: Σε συνδυασμό με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-φθοριοουρακίλης/φολινικού οξέος (5-FU/FA) για ένα σύνολο 6 εβδομάδων για κάθε κύκλο διάρκειας 8 εβδομάδων (σχήμα Roswell Park).
- AVF2192g: Σε συνδυασμό με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (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 μετεβασιζουμάμπη έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με mCRC: πρώτης γραμμής (NO16966), δεύτερης γραμμής χωρίς προηγούμενη θεραπεία με μετεβασιζουμάμπη (E3200) και δεύτερης γραμμής με προηγούμενη θεραπεία με μετεβασιζουμάμπη κατόπιν εξέλιξης της νόσου στην πρώτη γραμμή (ML18147). Σε αυτές τις μελέτες, η μετεβασιζουμάμπη χορηγήθηκε στα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα σε συνδυασμό με FOLFOX-4 (5-FU/LV/οξαλιπλατίνη), XELOX (καπεσιταβίνη/οξαλιπλατίνη) και φθοριοπυριμιδίνη/ιρινοτεκάνη και φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίνη:

- NO16966: μετεβασιζουμάμπη 7,5 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με από του στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (XELOX) ή μετεβασιζουμάμπη 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με λευκοβορίνη συν ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-φθοριοουρακίλης, η οποία ακολουθείται από έγχυση 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4).
- E3200: μετεβασιζουμάμπη 10 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με λευκοβορίνη συν ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-φθοριοουρακίλης, η οποία ακολουθείται από έγχυση 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μετεβασιζουμάμπη.
- ML18147: μετεβασιζουμάμπη 5,0 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες ή μετεβασιζουμάμπη 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 μετεβασιζουμάμπη. Πραγματοποιήθηκε αλλαγή της χρήσης σχήματος που περιέχει ιρινοτεκάνη ή οξαλιπλατίνη ανάλογα με τη χρήση πρώτης γραμμής είτε της οξαλιπλατίνης είτε της ιρινοτεκάνης.

#### AVF2107g

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III η οποία αξιολόγησε τη μετεβασιζουμάμπη 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 + μετεβασιζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, Σκέλος 2). Μια τρίτη ομάδα 110 ασθενών έλαβε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-FU/FA + μετεβασιζουμάμπη (Σκέλος 3). Η ένταξη στο Σκέλος 3 διακόπηκε, όπως ήταν προκαθορισμένο, όταν επιβεβαιώθηκε και θεωρήθηκε αποδεκτή η ασφάλεια της μετεβασιζουμάμπης 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 κατάσταση απόδοσης κατά ECOG με τιμή 0, ποσοστό 43% είχε τιμή 1 και ποσοστό 0,4% είχε τιμή 2. Ποσοστό 15,5% είχε λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία και ποσοστό 28,4% είχε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία.

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας της δοκιμής ήταν η συνολική επιβίωση. Η προσθήκη της μεβεσισζουμάμπης στο IFL είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές αυξήσεις της συνολικής επιβίωσης, της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και του συνολικού ποσοστού 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, την φυσική κατάσταση, τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου, τον αριθμό των προσβεβλημένων οργάνων και τη διάρκεια της μεταστατικής νόσου.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μεβεσισζουμάμπης σε συνδυασμό με IFL-χημειοθεραπεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή AVF2107g**

|                                  | AVF2107g                           |                                                |
|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                  | Σκέλος 1<br>IFL + εικονικό φάρμακο | Σκέλος 2<br>IFL + μεβεσισζουμάμπη <sup>α</sup> |
| Αριθμός ασθενών                  | 411                                | 402                                            |
| Συνολική επιβίωση                |                                    |                                                |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες)          | 15,6                               | 20,3                                           |
| 95% ΔΕ                           | 14,29-16,99                        | 18,46-24,18                                    |
| Αναλογία κινδύνου <sup>β</sup>   | 0,660<br>(τιμή p = 0,00004)        |                                                |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου |                                    |                                                |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες)          | 6,2                                | 10,6                                           |
| Αναλογία κινδύνου                | 0,54<br>(τιμή p < 0,0001)          |                                                |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης    |                                    |                                                |
| Ποσοστό (%)                      | 34,8                               | 44,8                                           |
|                                  | (τιμή p = 0,0036)                  |                                                |

<sup>α</sup> 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

<sup>β</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου.

Μεταξύ των 110 ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο Σκέλος 3 (5-FU/FA + μεβεσισζουμάμπη), 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 μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, κλινική δοκιμή φάσης II η οποία αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεβεσισζουμάμπης 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 + εικονικού φαρμάκου και 104 ασθενείς στο σκέλος 5-FU/FA + μεβεσισζουμάμπης (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Όλες οι θεραπείες συνεχίστηκαν έως την εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη μεβεσισζουμάμπης 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 μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισημάνσης, κλινική δοκιμή φάσης II για την έρευνα της μεβεσισζουμάμπης σε συνδυασμό με 5-FU/FA ως πρώτης γραμμής θεραπεία για τον 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 ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-FU/FA ή 5-FU/FA + μεβεσισζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Μια τρίτη ομάδα 33 ασθενών έλαβε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-FU/FA + μεβεσισζουμάμπη (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 της νόσου. Η προσθήκη μπεβασιζουμάμπης 5 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες στο 5-FU/FA είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου και μια τάση για μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωση, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία με 5-FU/FA μόνο (βλ. Πίνακα 5). Αυτά τα στοιχεία αποτελεσματικότητας είναι συμβατά με τα αποτελέσματα από τη δοκιμή AVF2107g.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις δοκιμές AVF0780g και AVF2192g για την έρευνα της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με 5-FU/FA συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τις δοκιμές AVF0780g και AVF2192g**

|                                  | AVF0780g   |                                        |                                        | AVF2192g                   |                           |
|----------------------------------|------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                  | 5-FU/FA    | 5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη <sup>α</sup> | 5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη <sup>β</sup> | 5-FU/FA + εικονικό φάρμακο | 5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη |
| Αριθμός ασθενών                  | 36         | 35                                     | 33                                     | 105                        | 104                       |
| Συνολική επιβίωση                |            |                                        |                                        |                            |                           |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες)          | 13,6       | 17,7                                   | 15,2                                   | 12,9                       | 16,6                      |
| 95% ΔΕ                           |            |                                        |                                        | 10,35 - 16,95              | 13,63 - 19,32             |
| Αναλογία κινδύνου <sup>γ</sup>   | -          | 0,52                                   | 1,01                                   |                            | 0,79                      |
| Τιμή p                           |            | 0,073                                  | 0,978                                  |                            | 0,16                      |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου |            |                                        |                                        |                            |                           |
| Διάμεσος χρόνος (μήνες)          | 5,2        | 9,0                                    | 7,2                                    | 5,5                        | 9,2                       |
| Αναλογία κινδύνου                |            | 0,44                                   | 0,69                                   |                            | 0,5                       |
| Τιμή p                           | -          | 0,0049                                 | 0,217                                  |                            | 0,0002                    |
| Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης    |            |                                        |                                        |                            |                           |
| Ποσοστό (%)                      | 16,7       | 40,0                                   | 24,2                                   | 15,2                       | 26                        |
| 95% ΔΕ                           | 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)          | ME         | 9,3                                    | 5,0                                    | 6,8                        | 9,2                       |
| Εκατοστιαία θέση 25-75 (μήνες)   | 5,5 - ME   | 6,1 - ME                               | 3,8 - 7,8                              | 5,59 - 9,17                | 5,88 - 13,01              |

<sup>α</sup> 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

<sup>β</sup> 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

<sup>γ</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου.

ME = μη επίτευξη.

#### NO16966

Αυτή ήταν μια μελέτη φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή (για την μπεβασιζουμάμπη) της μπεβασιζουμάμπης 7,5 mg/kg σε συνδυασμό με από του στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (XELOX) που χορηγήθηκε σε σχήμα 3 εβδομάδων, ή μπεβασιζουμάμπη 5 mg/kg σε συνδυασμό με λευκοβορίνη και ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-φθοριοουρακίλης που ακολουθείται από έγχυση 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνη (FOLFOX-4), που χορηγήθηκε σε χρονοδιάγραμμα 2 εβδομάδων. Η δοκιμή περιείχε δύο μέρη: Ένα αρχικό, μη τυφλοποιημένο μέρος 2 σκελών (Μέρος Ι), στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο

διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες (XELOX και FOLFOX-4) και ένα διαδοχικό 2 x 2 παραγοντικό μέρος με 4 σκέλη (Μέρος II), στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες (XELOX + εικονικό φάρμακο, FOLFOX-4 + εικονικό φάρμακο, XELOX + μπεβασιζουμάμπη, FOLFOX-4 + μπεβασιζουμάμπη). Στο Μέρος II, η θεραπεία ήταν διπλά τυφλή αναφορικά με τη μπεβασιζουμάμπη.

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

**Πίνακας 6. Θεραπευτικά σχήματα στη δοκιμή NO16966 (mCRC)**

|                                                                      | Θεραπεία                                 | Δόση έναρξης                                                                                                                           | Σχήμα                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>ή<br>FOLFOX-4 +<br>μπεβασιζουμάμπη                       | Οξαλιπλατίνη                             | 85 mg/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια, 2 ώρες                                                                                                | Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1                                                                                                     |
|                                                                      | Λευκοβορίνη<br>5-φθοριοουρακίλη          | 200 mg/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια, 2 ώρες<br>400 mg/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια δόση εφόδου,<br>600 mg/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια, 22 ώρες | Λευκοβορίνη την ημέρα 1 και 2<br><br>Ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) /έγχυση 5-φθοριοουρακίλης, έκαστη τις ημέρες 1 και 2 |
|                                                                      | Εικονικό φάρμακο<br>ή<br>μπεβασιζουμάμπη | 5 mg/kg ενδοφλέβια, 30-90 λεπτά                                                                                                        | Ημέρα 1, πριν από το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες                                                                              |
| XELOX<br>ή XELOX +<br>μπεβασιζουμάμπη                                | Οξαλιπλατίνη                             | 130 mg/m <sup>2</sup> ενδοφλέβια, 2 ώρες                                                                                               | Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1                                                                                                     |
|                                                                      | Καπεσιταβίνη                             | 1.000 mg/m <sup>2</sup> από στόματος bid                                                                                               | από του στόματος καπεσιταβίνη bid για 2 εβδομάδες (ακολουθείται από 1 εβδομάδα διακοπής της θεραπείας)                       |
|                                                                      | Εικονικό φάρμακο<br>ή<br>μπεβασιζουμάμπη | 7,5 mg/kg ενδοφλέβια, 30-90 λεπτά                                                                                                      | Ημέρα 1, πριν από το XELOX, κάθε 3 εβδομάδες                                                                                 |
| 5-φθοριοουρακίλη: ενδοφλέβια ένεση εφόδου αμέσως μετά τη λευκοβορίνη |                                          |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας της δοκιμής ήταν η διάρκεια της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Σε αυτήν τη δοκιμή υπήρχαν δύο κύριοι στόχοι: να καταδειχθεί ότι το XELOX δεν είναι κατώτερο του FOLFOX-4 και να καταδειχθεί ότι η μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με FOLFOX-4 ή XELOX ήταν ανώτερη από τη χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία. Και οι δύο κύριοι στόχοι επιτεύχθηκαν:

- Μη κατωτερότητα των σκελών που περιέχουν XELOX συγκριτικά με τα σκέλη που περιέχουν FOLFOX-4 στη συνολική σύγκριση αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση στον επιλεγμένο ανά πρωτόκολλο πληθυσμό.
- Ανωτερότητα των σκελών που περιέχουν μπεβασιζουμάμπη έναντι των σκελών με χημειοθεραπεία μόνο στη συνολική σύγκριση αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον 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 μπεβασιζουμάμπη (οι αναλύσεις φαίνονται στον Πίνακα 7) και σε συμφωνία με το στατιστικά σημαντικό όφελος που παρατηρείται στην ομαδοποιημένη ανάλυση.

**Πίνακας 7. Κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για την ανάλυση ανωτερότητας (πληθυσμός ITT, δοκιμή NO16966)**

| Καταληκτικό σημείο (μήνες)                                   | FOLFOX-4 ή<br>XELOX +<br>εικονικό φάρμακο (n<br>= 701) | FOLFOX-4 ή<br>XELOX +<br>μπεβασιζουμάμπη (n<br>= 699) | Τιμή p   |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------|
| Πρωτεύον καταληκτικό σημείο                                  |                                                        |                                                       |          |
| Διάμεση PFS**                                                | 8,0                                                    | 9,4                                                   | 0,0023   |
| Αναλογία κινδύνου (97,5% ΔΕ) <sup>α</sup>                    | 0,83 (0,72-0,95)                                       |                                                       |          |
| Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία                              |                                                        |                                                       |          |
| Διάμεση PFS (σε θεραπεία)**                                  | 7,9                                                    | 10,4                                                  | < 0,0001 |
| Αναλογία κινδύνου (97,5% ΔΕ)                                 | 0,63 (0,52-0,75)                                       |                                                       |          |
| Ποσοστό συνολικής<br>ανταπόκρισης (αξιολόγηση<br>ερευνητή)** | 49,2%                                                  | 46,5%                                                 |          |
| Διάμεση Συνολική Επιβίωση*                                   | 19,9                                                   | 21.2                                                  | 0.0769   |
| Αναλογία κινδύνου (97,5% ΔΕ)                                 | 0,89 (0,76-1,03)                                       |                                                       |          |

\* Ανάλυση συνολικής επιβίωσης κατά την ημερομηνία αποκοπής κλινικών δεδομένων στις 31 Ιανουαρίου 2007.

\*\* Κύρια ανάλυση κατά την ημερομηνία αποκοπής κλινικών δεδομένων στις 31 Ιανουαρίου 2006.

<sup>α</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου.

Στη θεραπευτική υποομάδα FOLFOX, η διάμεση PFS ήταν 8,6 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και 9,4 μήνες για τους ασθενείς υπό μπεβασιζουμάμπη, HR = 0,89, 97,5% ΔΕ = [0,73, 1,08], τιμή p = 0,1871, τα αντίστοιχα αποτελέσματα στη θεραπευτική υποομάδα XELOX ήταν 7,4 έναντι 9,3 μηνών, HR = 0,77, 97,5% ΔΕ = [0,63, 0,94], τιμή p = 0,0026.

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 20,3 μήνες για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και 21,2 μήνες για τους ασθενείς υπό μπεβασιζουμάμπη στη θεραπευτική υποομάδα FOLFOX, HR = 0,94, 97,5% ΔΕ = [0,75, 1,16], τιμή p = 0,4937. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα στη θεραπευτική υποομάδα XELOX ήταν 19,2 έναντι 21,4 μηνών, HR = 0,84, 97,5% ΔΕ = [0,68, 1,04], τιμή p = 0,0698.

#### ECOG E3200

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης, δοκιμή φάσης III για την έρευνα της μπεβασιζουμάμπης 10 mg/kg σε συνδυασμό με λευκοβορίνη με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus) 5-φθοριοουρακίλης και, στη συνέχεια, έγχυση 5-φθοριοουρακίλης, με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνα (FOLFOX-4), χορηγούμενη σε σχήμα 2 εβδομάδων σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή (δεύτερης γραμμής) με προχωρημένο ορθοκολικό καρκίνο. Στα σκέλη χημειοθεραπείας, στο σχήμα FOLFOX-4 χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες δόσεις και το ίδιο χρονοδιάγραμμα, 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 τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Οκτακόσιοι είκοσι εννέα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (292 FOLFOX-4, 293 μπεβασιζουμάμπη + FOLFOX-4 και 244 μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη). Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στο FOLFOX-4 είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης. Επίσης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και στο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 8).

**Πίνακας 8. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή E3200**

|                                     | <b>E3200</b>               |                                                   |
|-------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------|
|                                     | <b>FOLFOX-4</b>            | <b>FOLFOX-4 +<br/>μπεβασιζουμάμπη<sup>α</sup></b> |
| Αριθμός ασθενών                     | 292                        | 293                                               |
| Συνολική επιβίωση                   |                            |                                                   |
| Διάρκεια (μήνες)                    | 10,8                       | 13,0                                              |
| 95 % διάστημα εμπιστοσύνης          | 10,12 - 11,86              | 12,09 - 14,03                                     |
| Αναλογία κινδύνου <sup>β</sup>      | 0,751<br>(τιμή p = 0,0012) |                                                   |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου    |                            |                                                   |
| Διάρκεια (μήνες)                    | 4,5                        | 7,5                                               |
| Αναλογία κινδύνου                   | 0,518<br>(τιμή p < 0,0001) |                                                   |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης |                            |                                                   |
| Ποσοστό                             | 8,6%                       | 22,2%                                             |
|                                     | (τιμή p < 0,0001)          |                                                   |

<sup>α</sup> 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

<sup>β</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια της συνολικής επιβίωσης μεταξύ ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με το σκέλος FOLFOX-4.

#### ML18147

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

Οι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο mCRC και εξέλιξη της νόσου τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 μέσα σε 3 μήνες μετά τη διακοπή της μπεβασιζουμάμπης ως θεραπείας πρώτης γραμμής για να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίνη ή τη φθοριοπυριμιδίνη/ιρινοτεκίνη (η χημειοθεραπεία άλλαξε ανάλογα με τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής) με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη. Η αγωγή χορηγήθηκε μέχρι εξέλιξης της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Η κύρια μέτρηση της έκβασης ήταν η συνολική επιβίωση που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 820 ασθενείς. Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης σε χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη οδήγησε σε στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης σε ασθενείς με mCRC που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου στο σχήμα θεραπείας πρώτης γραμμής που περιείχε μπεβασιζουμάμπη (ITT = 819) (βλ. Πίνακα 9).

**Πίνακας 9. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ML18147 (ITT πληθυσμός)**

|                                               | ML18147                                                                                                |                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | Χημειοθεραπεία με βάση τη<br>φθοριοπυριμιδίνη/ιρινοτεκάνη<br>ή τη<br>φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατίν<br>α | Χημειοθεραπεία με βάση τη<br>φθοριοπυριμιδίνη/ιρινοτεκάν<br>η ή τη<br>φθοριοπυριμιδίνη/οξαλιπλατί<br>να<br>+ μπεβασιζουμάμπη <sup>α</sup> |
| Αριθμός ασθενών                               | 410                                                                                                    | 409                                                                                                                                       |
| Συνολική επιβίωση                             |                                                                                                        |                                                                                                                                           |
| Διάρκεια (μήνες)                              | 9,8                                                                                                    | 11,2                                                                                                                                      |
| Αναλογία κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης) | 0,81 (0,69, 0,94)<br>(τιμή p = 0,0062)                                                                 |                                                                                                                                           |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου              |                                                                                                        |                                                                                                                                           |
| Διάρκεια (μήνες)                              | 4,1                                                                                                    | 5,7                                                                                                                                       |
| Αναλογία κινδύνου (95% διάστημα εμπιστοσύνης) | 0,68 (0,59, 0,78)<br>(τιμή p < 0,0001)                                                                 |                                                                                                                                           |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR)     |                                                                                                        |                                                                                                                                           |
| Ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση     | 406                                                                                                    | 404                                                                                                                                       |
| Ποσοστό                                       | 3,9%                                                                                                   | 5,4%                                                                                                                                      |
|                                               | (τιμή p = 0,3113)                                                                                      |                                                                                                                                           |

<sup>α</sup> 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 μια ισοδύναμη δόση μπεβασιζουμάμπης των 5 mg/kg/εβδομάδα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μπεβασιζουμάμπη, ενώ στη μελέτη ML18147 χρησιμοποιήθηκε μια ισοδύναμη δόση μπεβασιζουμάμπης των 2,5 mg/kg/εβδομάδα σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με μπεβασιζουμάμπη. Μια σύγκριση των δεδομένων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας διασταυρούμενων δοκιμών περιορίζεται από τις διαφορές μεταξύ αυτών των μελετών έκθεση σε μπεβασιζουμάμπη και στα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Και οι

δύο ισοδύναμες δόσεις μεβασιζουμάμπης των 5 mg/kg/εβδομάδα και 2,5 mg/kg/εβδομάδα απέδωσαν στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά την συνολική επιβίωση (HR 0,751 στη μελέτη E3200, HR 0,81 στη μελέτη ML18147) και την PFS (HR 0,518 στη μελέτη E3200, HR 0,68 στη μελέτη ML18147). Όσον αφορά την ασφάλεια, υπήρξε υψηλότερη συνολική επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-5 στη μελέτη E3200 συγκριτικά με τη μελέτη ML18147.

#### Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

Δύο μεγάλες δοκιμές φάσης III σχεδιάστηκαν για την έρευνα της επίδρασης της μεβασιζουμάμπης στη θεραπεία σε συνδυασμό με δύο μεμονωμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως μετρήθηκε από το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της PFS. Και στις δύο δοκιμές παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS.

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

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

Περισσότερες λεπτομέρειες για κάθε μελέτη και τα αποτελέσματα παραχόνται παρακάτω.

#### *ECOG E2100*

Η δοκιμή E2100 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε τη μεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τον τοπικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για τοπικά υποτροπιάζουσα και μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην πακλιταξέλη μόνο (90 mg/m<sup>2</sup> / ενδοφλέβια πάνω από 1 ώρα άπαξ τη εβδομάδα για τις τρεις από τις τέσσερις εβδομάδες) ή σε συνδυασμό με μεβασιζουμάμπη (10 mg/kg ενδοφλέβια έγχυση κάθε δύο εβδομάδες). Επιτράπηκε η προηγούμενη ορμονική θεραπεία για την αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου. Η συμπληρωματική θεραπεία με ταξάνες επιτράπηκε μόνο εφόσον είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν από την εισαγωγή στη δοκιμή. Εκ των 722 ασθενών της δοκιμής, η πλειονότητά τους είχε αρνητική για HER2 νόσο (90%), με έναν μικρό αριθμό ασθενών με άγνωστη (8%) ή επιβεβαιωμένη θετική για HER2 κατάσταση (2%), οι οποίες είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ή κρίθηκαν ακατάλληλες για θεραπεία με τραστουζουμάμπη. Επιπλέον, το 65% των ασθενών έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένων του 19% υπό προηγούμενη θεραπεία με ταξάνες και του 49% υπό προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εξαιρέθηκαν, συμπεριλαμβανομένων αυτών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία ή είχαν εξαιρεθείσες εγκεφαλικές βλάβες.

Στη δοκιμή E2100, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Σε περιπτώσεις όπου απαιτήθηκε πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας, η θεραπεία με μεβασιζουμάμπη συνεχίστηκε ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήταν παρόμοια στα σκέλη της δοκιμής. Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), η οποία βασίστηκε στην αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου από τους ερευνητές της δοκιμής. Επιπλέον, διενεργήθηκε επίσης μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

**Πίνακας 10. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της δοκιμής E2100**

| Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου                       |                              |                                              |                              |                                              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
|                                                        | Αξιολόγηση ερευνητή*         |                                              | Αξιολόγηση IRF               |                                              |
|                                                        | Πακλιταξέλη<br><br>(n = 354) | Πακλιταξέλη/μπεβ<br>ασιζουμάμπη (n =<br>368) | Πακλιταξέλη<br><br>(n = 354) | Πακλιταξέλη/μπεβ<br>ασιζουμάμπη (n =<br>368) |
| Διάρκεια PFS (μήνες)                                   | 5,8                          | 11,4                                         | 5,8                          | 11,3                                         |
| Σχετικός κίνδυνος<br>(95% ΔΕ)                          | 0,421<br>(0,343, 0,516)      |                                              | 0,483<br>(0,385, 0,607)      |                                              |
| Τιμή p                                                 | < 0,0001                     |                                              | < 0,0001                     |                                              |
| Ποσοστά ανταπόκρισης (για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο)  |                              |                                              |                              |                                              |
|                                                        | Αξιολόγηση ερευνητή          |                                              | Αξιολόγηση IRF               |                                              |
|                                                        | Πακλιταξέλη<br><br>(n = 273) | Πακλιταξέλη/μπεβ<br>ασιζουμάμπη (n =<br>252) | Πακλιταξέλη<br><br>(n = 243) | Πακλιταξέλη/μπεβ<br>ασιζουμάμπη (n =<br>229) |
| Ποσοστό (%) ασθενών με<br>αντικειμενική<br>ανταπόκριση | 23,4                         | 48,0                                         | 22,2                         | 49,8                                         |
| Τιμή p                                                 | < 0,0001                     |                                              | < 0,0001                     |                                              |

\* πρωταρχική ανάλυση

| Συνολική επιβίωση   |                          |                                          |
|---------------------|--------------------------|------------------------------------------|
|                     | Πακλιταξέλη<br>(n = 354) | Πακλιταξέλη/μπεβασιζουμάμπη<br>(n = 368) |
| Διάρκεια OS (μήνες) | 24,8                     | 26,5                                     |
| HR<br>(95% ΔΕ)      | 0,869<br>(0,722, 1,046)  |                                          |
| Τιμή p              | 0,1374                   |                                          |

Το κλινικό όφελος της μπεβασιζουμάμπης όπως μετρήθηκε από την επιβίωση χωρίς εξέλιξη παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που εξετάστηκαν (συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος χωρίς τη νόσο, του αριθμού μεταστατικών εστιών, πριν από 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 μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία συν 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 από την τυχαιοποίηση σε αναλογία 2:1 για χορήγηση είτε χημειοθεραπείας συν μπεβασιζουμάμπη ή χημειοθεραπείας συν εικονικό φάρμακο. Οι επιλογές της χημειοθεραπείας συμπεριλάμβαναν καπεσιταβίνη, ταξάνη (πακλιταξέλη προσδεσμένη σε πρωτεΐνη, δοσεταξέλη) και παράγοντες με βάση την ανθρακυκλίνη (δοξορουβικίνη/κυκλοφωσφαμίδη, επιρουβικίνη/κυκλοφωσφαμίδη, 5-φθοριουρακίλη/δοξορουβικίνη/κυκλοφωσφαμίδη, 5-φθοριουρακίλη/επιρουβικίνη/κυκλοφωσφαμίδη) χορηγούμενους κάθε τρεις εβδομάδες (q3w). Η μπεβασιζουμάμπη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση των 15 mg/kg q3w.

Η μελέτη περιελάμβανε μια τυφλοποιημένη φάση θεραπείας, μια προαιρετική ανοικτής επισήμανσης φάση μετά την εξέλιξη της νόσου, καθώς και μια φάση παρακολούθησης της επιβίωσης. Κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης φάσης της θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία και φαρμακευτικό προϊόν (μπεβασιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο) κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, την εμφάνιση περιοριστικής για τη θεραπεία τοξικότητας ή θάνατο. Σε τεκμηριωμένη

εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που εισήλθαν στην προαιρετική φάση ανοικτής επισημάνσης θα μπορούσαν να λάβουν ανοικτής επισημάνσης μεβεσισουμάμπη σε συνδυασμό με ένα ευρύ φάσμα θεραπειών δεύτερης γραμμής.

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

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης από τις καθορισμένες στο πρωτόκολλο τελικές αναλύσεις 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. Επίσης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από μια διερευνητική ανάλυση συνολικής επιβίωσης που περιλαμβάνουν επιπλέον 7 μήνες παρακολούθησης (περίπου το 46% των ασθενών απεβίωσε). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβε μεβεσισουμάμπη στη φάση ανοικτής επισημάνσης ήταν 62,1% στο σκέλος καπεσιταβίνης + εικονικού φαρμάκου και 49,9% στο σκέλος καπεσιταβίνης + μεβεσισουμάμπης.

**Πίνακας 11 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη AVF3694g: – Καπεσιταβίνη<sup>α</sup> και Μεβεσισουμάμπη/Εικονικό Φάρμακο (Cap + μεβεσισουμάμπη/PI)**

| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου <sup>β</sup>                         |                     |                                     |                                  |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
|                                                                       | Αξιολόγηση ερευνητή |                                     | Αξιολόγηση IRC                   |                                     |
|                                                                       | Cap + PI<br>(n=206) | Cap +<br>μπεβασισουμάμπη<br>(n=409) | Cap + PI<br>(n=206)              | Cap +<br>μπεβασισουμάμπη<br>(n=409) |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                   | 5,7                 | 8,6                                 | 6,2                              | 9,8                                 |
| Αναλογία κινδύνου<br>έναντι σκέλους<br>εικονικού φαρμάκου<br>(95% ΔΕ) | 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) <sup>β</sup>    |                     |                                     |                                  |                                     |
|                                                                       | Cap + PI (n=161)    |                                     | Cap + μπεβασισουμάμπη<br>(n=325) |                                     |
| Ποσοστό (%)<br>ασθενών με<br>αντικειμενική<br>ανταπόκριση             | 23,6                |                                     | 35,4                             |                                     |
| Τιμή p                                                                | 0,0097              |                                     |                                  |                                     |
| Συνολική επιβίωση <sup>β</sup>                                        |                     |                                     |                                  |                                     |
| HR<br>(95% ΔΕ)                                                        | 0,88 (0,69, 1,13)   |                                     |                                  |                                     |
| Τιμή p (διερευνητική)                                                 | 0,33                |                                     |                                  |                                     |

<sup>α</sup>1000 mg/m<sup>2</sup> από του στόματος δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες

<sup>b</sup>Η στρωματοποιημένη ανάλυση συμπεριλάμβανε όλα τα συμβάντα εξέλιξης και θανάτου, εκτός εκείνων όπου η θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου (NPT) ξεκίνησε πριν από την τεκμηριωμένη εξέλιξη. Τα δεδομένα από αυτούς τους ασθενείς λογοκρίθηκαν στην τελευταία εκτίμηση του όγκου πριν από την αρχή της NPT.

Πραγματοποιήθηκε μια μη στρωματοποιημένη ανάλυση της PFS (που αξιολογήθηκε από ερευνητή), η οποία δεν λογόκρινε τη θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου πριν από την εξέλιξη της νόσου. Τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων ήταν πολύ παρόμοια με τα κύρια αποτελέσματα της 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 μεβασισουμάμπης, πλέον της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, στην πρώτη γραμμής θεραπεία των ασθενών με μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) ερευνήθηκε στις δοκιμές E4599 και BO17704. Έχει αποδειχθεί όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση στη δοκιμή E4599 με δόση μεβασισουμάμπης των 15 mg/kg/q3wk. Η δοκιμή BO17704 έδειξε ότι και οι δύο δόσεις μεβασισουμάμπης των 7,5 mg/kg/q3wk και των 15 mg/kg/q3wk αυξάνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και το ποσοστό ανταπόκρισης.

#### *E4599*

Η E4599 ήταν ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε τη μεβασισουμάμπη ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (σταδίου IIIB με κακοήγη πλευριτική συλλογή), μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα NSCLC, πλην αυτού με ιστολογικό τύπο κυρίως πλακωδών κυττάρων.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (πακλιταξέλη 200 mg/m<sup>2</sup>) και καρβοπλατίνη AUC = 6,0 και οι δύο με ενδοφλέβια έγχυση (PC) την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων για έως 6 κύκλους ή PC σε συνδυασμό με μεβασισουμάμπη σε μια δόση των 15 mg/kg ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Μετά την ολοκλήρωση των έξι κύκλων χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη ή με την πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς στο σκέλος μεβασισουμάμπης + καρβοπλατίνης-πακλιταξέλης συνέχισαν να λαμβάνουν μεβασισουμάμπη 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 χορηγήσεις μεβασισουμάμπης και 21,1% (89/422) των ασθενών έλαβαν 13 ή περισσότερες χορηγήσεις μεβασισουμάμπης.

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

**Πίνακας 12. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή E4599**

|                                  | Σκέλος 1<br><br>Καρβοπλατίνη/Πακλιταξέλη | Σκέλος 2<br><br>Καρβοπλατίνη/Πακλιταξέλη +<br>μπεβασιζουμάμπη<br>15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες |
|----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Αριθμός ασθενών                  | 444                                      | 434                                                                                        |
| Συνολική επιβίωση                |                                          |                                                                                            |
| Διάμεσος<br>(μήνες)              | 10,3                                     | 12,3                                                                                       |
| Αναλογία<br>κινδύνου             | 0,80 (p = 0,003)<br>95% ΔΕ (0,69, 0,93)  |                                                                                            |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου |                                          |                                                                                            |
| Διάμεσος<br>(μήνες)              | 4,8                                      | 6,4                                                                                        |
| Αναλογία<br>κινδύνου             | 0,65 (p < 0,0001)<br>95% ΔΕ (0,56, 0,76) |                                                                                            |
| Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης   |                                          |                                                                                            |
| Ποσοστό (%)                      | 12,9                                     | 29,0 (p < 0,0001)                                                                          |

Σε μια διερευνητική ανάλυση, το μέγεθος του οφέλους της μπεβασιζουμάμπης στη συνολική επιβίωση ήταν λιγότερο εμφανές στην υποομάδα των ασθενών που δεν είχαν ιστολογικό τύπο αδενοκαρκινώματος.

#### BO17704

Η δοκιμή BO17704 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III της μπεβασιζουμάμπης, πλέον της σισπλατίνης και της γεμισιταβίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, της σισπλατίνης και της γεμισιταβίνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (σταδίου IIIB με μετάσταση σε υπερκλείδιους λεμφαδένες ή με κακοήγη πλευριτική ή περικαρδιακή συλλογή), μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη πλακώδη NSCLC, οι οποίοι δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, ενώ τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τη δοκιμή συμπεριέλαβαν τη διάρκεια της συνολικής επιβίωσης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, τη σισπλατίνη 80 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 και τη γεμισιταβίνη 1.250 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβιας έγχυσης τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων για έως 6 κύκλους (CG) με εικονικό φάρμακο ή CG με μπεβασιζουμάμπη σε δόση των 7,5 ή 15 mg/kg ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Στα σκέλη που περιείχαν μπεβασιζουμάμπη, οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν μπεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες ως την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Τα αποτελέσματα της δοκιμής καταδεικνύουν ότι το 94% (277/296) των κατάλληλων ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη στον κύκλο 7. Μια υψηλή αναλογία 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 αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

**Πίνακας 13. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή BO17704**

|                                                       | Σισπλατίνη/Γεμισταβίνη<br>+ εικονικό φάρμακο | Σισπλατίνη/Γεμισταβίνη<br>+ μπεβασιζουμάμπη<br>7,5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες | Σισπλατίνη/Γεμισταβίνη<br>+ μπεβασιζουμάμπη<br>15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Αριθμός ασθενών                                       | 347                                          | 345                                                                       | 351                                                                      |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου                      |                                              |                                                                           |                                                                          |
| Διάμεσος (μήνες)                                      | 6,1                                          | 6,7<br>(p = 0,0026)                                                       | 6,5<br>(p = 0,0301)                                                      |
| Αναλογία κινδύνου                                     |                                              | 0,75<br>[0,62, 0,91]                                                      | 0,82<br>[0,68, 0,98]                                                     |
| Ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης <sup>α</sup> | 20,1%                                        | 34,1%<br>(p < 0,0001)                                                     | 30,4%<br>(p = 0,0023)                                                    |

<sup>α</sup> ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

| Συνολική επιβίωση |      |                      |                      |
|-------------------|------|----------------------|----------------------|
| Διάμεσος (μήνες)  | 13,1 | 13,6<br>(p = 0,4203) | 13,4<br>(p = 0,7613) |
| Αναλογία κινδύνου |      | 0,93<br>[0,78, 1,11] | 1,03<br>[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 την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μπεβασιζουμάμπης που χρησιμοποιήθηκε, πλέον της ερλοτινίμης, σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφή εξονίου 19 ή μετάλλαξη εξονίου 21 L858R), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία για σταδίου IIIB/IV ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) βάσει εκτίμησης από ανεξάρτητη αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν τη συνολική επιβίωση, το ποσοστό ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου, τη 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 + μπεβασιζουμάμπη (ερλοτινίμη 150 mg από του στόματος ημερησίως + μπεβασιζουμάμπη [15 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες]) ή μονοθεραπεία με ερλοτινίμη (150 mg από του στόματος ημερησίως) μέχρι την εξέλιξη της νόσου

(PD) ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Σε περίπτωση απουσίας της PD, η διακοπή ενός συστατικού στοιχείου της θεραπείας της μελέτης στο σκέλος ερλοτινίμπης + μπεβασιζουμάμπης δεν οδήγησε στη διακοπή του άλλου συστατικού στοιχείου της θεραπείας της μελέτης, όπως οριζόταν στο πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

**Πίνακας 14. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη JO25567**

|                                   | Ερλοτινίμπη<br>N = 77 <sup>#</sup> | Ερλοτινίμπη +<br>μπεβασιζουμάμπη<br>N = 75 <sup>#</sup> |
|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| PFS <sup>^</sup> (μήνες)          |                                    |                                                         |
| Διάμεσος                          | 9,7                                | 16,0                                                    |
| HR (95% ΔΕ)                       | 0,54 (0,36, 0,79)                  |                                                         |
| Τιμή p                            | 0,0015                             |                                                         |
| Ποσοστό συνολικής<br>ανταπόκρισης |                                    |                                                         |
| Ποσοστό (n)                       | 63,6% (49)                         | 69,3% (52)                                              |
| Τιμή p                            | 0,4951                             |                                                         |
| Συνολική επιβίωση* (μήνες)        |                                    |                                                         |
| Διάμεσος                          | 47,4                               | 47,0                                                    |
| HR (95% ΔΕ)                       | 0,81 (0,53, 1,23)                  |                                                         |
| Τιμή p                            | 0,3267                             |                                                         |

<sup>#</sup> Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 154 ασθενείς (κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1). Ωστόσο, δύο από τους τυχαιοποιημένους ασθενείς διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη πριν από τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας της μελέτης.

<sup>^</sup> Τυφλοποιημένη ανεξάρτητη αξιολόγηση (καθορισμένη στο πρωτόκολλο κύρια ανάλυση).

\* Διερευνητική ανάλυση: Στην τελική ανάλυση OS κατά την ημερομηνία αποκοπής των κλινικών δεδομένων στις 31 Οκτωβρίου 2017, περίπου το 59% των ασθενών είχε αποβιώσει. ΔΕ, διάστημα εμπιστοσύνης, HR, αναλογία κινδύνου από μη στρωματοποιημένη ανάλυση παλινδρόμησης Cox, ME, μη επίτευξη.

Προχωρημένος ή/και μεταστατικός καρκίνος νεφρών (mRCC)

*Μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου ή/και μεταστατικού καρκίνου νεφρών (BO17705)*

Επρόκειτο για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III, η οποία διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ιντερφερόνη (IFN) άλφα-2α έναντι της μονοθεραπείας με IFN άλφα-2α ως πρώτης γραμμής θεραπεία στον mRCC. Οι 649 τυχαιοποιημένοι ασθενείς (641 υπό θεραπεία) είχαν κατάσταση απόδοσης κατά Karnofsky (KPS)  $\geq 70\%$ , χωρίς μεταστάσεις του ΚΝΣ και επαρκή λειτουργία των οργάνων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή για πρωτοπαθές νεφρικό καρκίνωμα. Χορηγήθηκε μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Χορηγήθηκε IFN άλφα-2α έως 52 εβδομάδες ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου στη συνιστώμενη εναρκτήρια δόση των 9 MIU τρεις φορές την εβδομάδα, επιτρέποντας μείωση της δόσης σε 3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα σε 2 βήματα. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανάλογα με τη χώρα και τη βαθμολογία Motzer και τα σκέλη θεραπείας κατέδειξαν ότι ήταν σε καλή ισορροπία με τους προγνωστικούς παράγοντες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση, με δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τη δοκιμή συμπεριλαμβανομένης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στην IFN άλφα-2α αύξησε σημαντικά την PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί μέσω μιας ανεξάρτητης ακτινολογικής αξιολόγησης. Ωστόσο, η αύξηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της συνολικής επιβίωσης κατά 2 μήνες δεν ήταν σημαντική (HR = 0,91). Υψηλή αναλογία ασθενών (περίπου 63% IFN/εικονικό φάρμακο, 55% μπεβασιζουμάμπη/IFN) έλαβε μετά το τέλος της δοκιμής, ποικίλες μη καθορισμένες αντικαρκινικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίες πιθανόν να είχαν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

**Πίνακας 15. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή BO17705**

|                                                                          | <b>BO17705</b>                            |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                          | <b>Εικονικό φάρμακο + IFN<sup>α</sup></b> | <b>BV<sup>β</sup> + IFN<sup>α</sup></b> |
| Αριθμός ασθενών                                                          | 322                                       | 327                                     |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου                                         |                                           |                                         |
| Διάμεσος (μήνες)                                                         | 5,4                                       | 10,2                                    |
| Αναλογία κινδύνου<br>95% ΔΕ                                              | 0,63<br>0,52, 0,75<br>(τιμή p < 0,0001)   |                                         |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<br>(%) σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο |                                           |                                         |
| N                                                                        | 289                                       | 306                                     |
|                                                                          | <b>Εικονικό φάρμακο + IFN<sup>α</sup></b> | <b>BV<sup>β</sup> + IFN<sup>α</sup></b> |
| Ποσοστό ανταπόκρισης                                                     | 12,8%                                     | 31,4%                                   |
|                                                                          | (τιμή p < 0,0001)                         |                                         |

<sup>α</sup> Ιντερφερόνη άλφα-2α 9 MIU 3x/εβδομάδα.

<sup>β</sup> Μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

|                          |                                       |      |
|--------------------------|---------------------------------------|------|
| Συνολική επιβίωση        |                                       |      |
| Διάμεσος (μήνες)         | 21,3                                  | 23,3 |
| Αναλογία κινδύνου 95% ΔΕ | 0,91<br>0,76, 1,10<br>(τιμή p 0,3360) |      |

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

Σε ενενήντα επτά (97) ασθενείς στο σκέλος της IFN άλφα-2α και 131 ασθενείς στο σκέλος της μεβεσισουμάμπης μειώθηκε η δόση της IFN άλφα-2α από 9 MIU είτε 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 μεβεσισουμάμπης και IFN άλφα-2α βάσει των ποσοστών της PFS χωρίς συμβάντα σε συνάρτηση με τον χρόνο, όπως καταδείχθηκε από την ανάλυση υποομάδας. Οι 131 ασθενείς στο σκέλος μεβεσισουμάμπης + IFN άλφα-2α στους οποίους μειώθηκε και διατηρήθηκε τη δόση της IFN άλφα-2α σε 6 ή σε 3 MIU κατά τη διάρκεια της δοκιμής, παρουσίασαν ποσοστά 6μήνου, 12μήνου και 18μήνου PFS χωρίς συμβάντα της τάξης των 73, 52 και 21%, αντίστοιχα, συγκριτικά με 61, 43 και 17% στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών που λάμβαναν μεβεσισουμάμπη + IFN άλφα-2α.

#### AVF2938

Επρόκειτο για τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή φάσης II για την έρευνα της μεβεσισουμάμπης 10 mg/kg σε χρονοδιάγραμμα 2 εβδομάδων με την ίδια δόση μεβεσισουμάμπης σε συνδυασμό με 150 mg ερλοτινίμπης ημερησίως, σε ασθενείς με μεταστατικό διαυγοκυτταρικό RCC. Συνολικά 104 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία σε αυτήν τη δοκιμή, 53 στην μεβεσισουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες συν εικονικό φάρμακο και 51 στην μεβεσισουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες συν ερλοτινίμπη 150 mg ημερησίως. Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ του σκέλους μεβεσισουμάμπης + εικονικού φαρμάκου και του σκέλους μεβεσισουμάμπης + ερλοτινίμπης (διάμεση PFS 8,5 έναντι 9,9 μηνών). Επτά ασθενείς σε κάθε σκέλος είχαν αντικειμενική ανταπόκριση. Η προσθήκη της ερλοτινίμπης στην μεβεσισουμάμπη δεν κατέληξε σε βελτίωση της OS (HR = 1,764,  $p = 0,1789$ ), της διάρκειας της αντικειμενικής ανταπόκρισης (6,7 έναντι 9,1 μηνών) ή του χρόνου έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (HR = 1,172,  $p = 0,5076$ ).

#### AVF0890

Επρόκειτο για τυχαιοποιημένη φάσης II δοκιμή, η οποία διεξήχθη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεβεσισουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Συνολικά 116 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μεβεσισουμάμπη 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ( $n = 39$ ), 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, ( $n = 37$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n = 40$ ). Μια ενδιάμεση ανάλυση κατέδειξε ότι υπήρξε σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα 10 mg/kg σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου, 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 (αναλογία κινδύνου, 1,26,  $p = 0,053$ ). Τέσσερις ασθενείς είχαν αντικειμενική (μερική) ανταπόκριση και όλοι τους είχαν λάβει δόση των 10 mg/kg μεβεσισουμάμπης. Το ORR για τη δόση των 10 mg/kg ήταν 10%.

#### Επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνος του περιτοναίου

##### *Θεραπεία πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεβεσισουμάμπης στη θεραπεία πρώτης γραμμής των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μελετήθηκαν σε δύο δοκιμές φάσης III (GOG-0218 και BO17707) όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της προσθήκης της μεβεσισουμάμπης σε καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη σε σύγκριση με το σχήμα χημειοθεραπείας μόνο.

#### GOG-0218

Η μελέτη GOG-0218 ήταν μια φάσης III πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη τριών σκελών όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της προσθήκης της μεβεσισουμάμπης σε εγκεκριμένο σχήμα χημειοθεραπείας (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) σε ασθενείς με προχωρημένο (στάδια IIIB, IIIC 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 μεβεσισουμάμπη 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 τρία σκέλη:

- Σκέλος CPP: Πέντε κύκλοι εικονικού φαρμάκου (ξεκίνησαν στον κύκλο 2) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (AUC 6) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup>) για 6 κύκλους που ακολουθούνται από εικονικό φάρμακο μόνο, για συνολικά έως 15 μήνες θεραπείας
- Σκέλος CPB15: Πέντε κύκλοι μπεβασιζουμάμπης (15 mg/kg q3w ξεκίνησαν στον κύκλο 2) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (AUC 6) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup>) για 6 κύκλους που ακολουθούνται από εικονικό φάρμακο μόνο, για συνολικά έως 15 μήνες θεραπείας
- Σκέλος CPB15+: Πέντε κύκλοι μπεβασιζουμάμπης (15 mg/kg q3w ξεκίνησαν στον κύκλο 2) σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη (AUC 6) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup>) για 6 κύκλους που ακολουθούνται από συνεχή χρήση της μπεβασιζουμάμπης (15 mg/kg q3w) ως μονοθεραπεία για συνολικά έως 15 μήνες θεραπείας.

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν λευκής φυλής (87% και στα τρία σκέλη), η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη στα σκέλη CPP και CPB15 και 59 έτη στο σκέλος CPB15+, και το 29% των ασθενών στο σκέλος CPP ή CPB15 και το 26% στο σκέλος CPB15+ ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών. Συνολικά περίπου το 50% των ασθενών είχε GOG PS 0 στην έναρξη, 43% GOG PS βαθμού 1 και 7% GOG PS βαθμού 2. Οι περισσότερες ασθενείς είχαν EOC (82% σε CPP και CPB15, 85% σε CPB15+) που ακολουθείται από PPC (16% σε CPP, 15% σε CPB15, 13% σε CPB15+) και FTC (1% σε CPP, 3% σε CPB15, 2% σε 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, το 40% σταδίου III είχαν υποβέλτιστη ογκομείωση και το 26% ήταν ασθενείς σταδίου IV.

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

Η δοκιμή πέτυχε τον κύριο στόχο της βελτίωσης της PFS. Σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) στο πλαίσιο της θεραπείας πρώτης γραμμής, οι ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη σε δόση των 15 mg/kg q3w σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη μόνο (CPB15+), είχαν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS.

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

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 16.

**Πίνακας 16. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GOG-0218**

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

<sup>1</sup> Ανάλυση για την PFS καθορισμένη από το πρωτόκολλο GOG σύμφωνα με αξιολόγηση από τον ερευνητή (ούτε λογοκριμένη για εξελίξεις του CA-125

<sup>2</sup> ούτε λογοκριμένη για NPT πριν από την εξέλιξη της νόσου) με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 25 Φεβρουαρίου 2010.

<sup>3</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου. Στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου.

<sup>4</sup> Τιμή p μονόπλευρης λογαριθμικής ταξινόμησης.

<sup>5</sup> Υπόκειται σε όριο της τιμής p του 0,0116.

<sup>6</sup> Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

<sup>7</sup> Τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε όταν είχε αποβιώσει το 46,9% των ασθενών.

Διεξήχθησαν προκαθορισμένες αναλύσεις της PFS, όλες με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 29 Σεπτεμβρίου 2009. Τα αποτελέσματα αυτών των προκαθορισμένων αναλύσεων έχουν ως ακολούθως:

- Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο ανάλυση της PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (χωρίς λογοκρισία για την εξέλιξη του CA-125 ή θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου [NPT]) καταδεικνύει στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου 0,71 (95% ΔΕ: 0,61-0,83, τιμή p μονόπλευρης λογαριθμικής ταξινόμησης < 0,0001) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάρκεια PFS τους 10,4 μήνες στο σκέλος CPP και τους 14,1 μήνες στο σκέλος CPB15+.
- Η κύρια ανάλυση της PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (με λογοκρισία για τις εξελίξεις του CA-125 και NPT) καταδεικνύει στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου 0,62 (95% ΔΕ: 0,52-0,75, τιμή p μονόπλευρης λογαριθμικής ταξινόμησης < 0,0001) όταν το CPB15+

συγκρίνεται με το CPP, με διάμεση PFS τους 12,0 μήνες στο σκέλος CPP και τους 18,2 μήνες στο σκέλος CPB15+.

- Η ανάλυση της PFS, όπως καθορίστηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (με λογοκρισία για NPT) καταδεικνύει στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου 0,62 (95% ΔΕ: 0,50-0,77, τιμή p μονόπλευρης λογαριθμικής ταξινόμησης < 0,0001) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεση PFS τους 13,1 μήνες στο σκέλος CPP και τους 19,1 μήνες στο σκέλος CPB15+.

Οι αναλύσεις της PFS σε υποομάδες κατά στάδιο της νόσου και την κατάσταση της ογκομείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 17. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ευρωστία της ανάλυσης της PFS, όπως φαίνεται στον Πίνακα 16.

**Πίνακας 17. Αποτελέσματα PFS<sup>1</sup> κατά στάδιο νόσου και κατάσταση ογκομείωσης από τη μελέτη GOG-0218**

| Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν βέλτιστη ογκομείωση <sup>2,3</sup>  |                  |                      |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                            | CPP<br>(n = 219) | CPB15<br>(n = 204)   | CPB15+ (n = 216)     |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                                        | 12,4             | 14,3                 | 17,5                 |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>4</sup>                                                    |                  | 0,81<br>(0,62, 1,05) | 0,66<br>(0,50, 0,86) |
| Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν υποβέλτιστη ογκομείωση <sup>3</sup> |                  |                      |                      |
|                                                                                            | CPP<br>(n = 253) | CPB15<br>(n = 256)   | CPB15+<br>(n = 242)  |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                                        | 10,1             | 10,9                 | 13,9                 |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>4</sup>                                                    |                  | 0,93<br>(0,77, 1,14) | 0,78<br>(0,63, 0,96) |
| Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου IV                                                |                  |                      |                      |
|                                                                                            | CPP<br>(n = 153) | CPB15<br>(n = 165)   | CPB15+<br>(n = 165)  |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                                        | 9,5              | 10,4                 | 12,8                 |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) <sup>4</sup>                                                    |                  | 0,90<br>(0,70, 1,16) | 0,64<br>(0,49, 0,82) |

<sup>1</sup> Καθορισμένη στο πρωτόκολλο GOG ανάλυση της PFS, αξιολογημένη από τον ερευνητή (ούτε λογοκριμένη για τις εξελίξεις του CA-125 ούτε λογοκριμένη για NPT πριν από την εξέλιξη της νόσου) με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 25 Φεβρουαρίου 2010.

<sup>2</sup> Με μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

<sup>3</sup> 3,7% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο σταδίου IIIB.

<sup>4</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου.

#### BO17707 (ICON7)

Η BO17707 ήταν δύο σκελών, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III για τη σύγκριση της επίδρασης της προσθήκης της μπεβασιζουμάμπης στην καρβοπλατίνη συν πακλιταξέλη σε ασθενείς με σταδίου I ή IIA κατά FIGO (βαθμού 3 ή διαυκοκυτταρικού ιστολογικού τύπου μόνο, n = 142) ή σταδίου IIIB-IV κατά FIGO (όλοι οι βαθμοί και όλοι οι ιστολογικοί τύποι, n = 1.386) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μετά από χειρουργική επέμβαση (NCI-CTCAE έκδ. 3). Σε αυτήν τη δοκιμή χρησιμοποιήθηκε η έκδοση σταδιοποίησης κατά FIGO με ημερομηνία 1988.

Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 (AUC 6) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup>) για 6 κύκλους διάρκειας 3 εβδομάδων.
- Σκέλος CPB7.5+: Καρβοπλατίνη (AUC 6) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup>) για 6 κύκλους των 3 εβδομάδων συν μπεβασιζουμάμπη (7,5 mg/kg q3w) για έως 12 μήνες (η μπεβασιζουμάμπη ξεκίνησε στον κύκλο 2 της χημειοθεραπείας, εάν η θεραπεία ξεκίνησε εντός 4 εβδομάδων από χειρουργική επέμβαση ή στον κύκλο 1 εάν η θεραπεία ξεκίνησε σε διάστημα μεγαλύτερο από 4 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση).

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν λευκής φυλής (96%), η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη και στα δύο σκέλη θεραπείας, το 25% των ασθενών ήταν 65 ετών ή άνω και περίπου το 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 EOC (87,7%) που ακολουθείται από PPC (6,9%) και FTC (3,7%) ή ένα μείγμα και από τις τρεις προελεύσεις (1,7%). Οι περισσότερες ασθενείς ήταν σταδίου III κατά FIGO (και στα δύο 68%), ακολουθούμενου από σταδίου IV κατά FIGO (13% και 14%), σταδίου II κατά FIGO (10% και 11%) και σταδίου I κατά FIGO (9% και 7%). Η πλειονότητα των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας (74% και 71%) είχαν ανεπαρκώς διαφοροποιημένους (βαθμού 3) πρωτοπαθείς όγκους στην έναρξη. Η επίπτωση κάθε ιστολογικού υποτύπου του EOC ήταν παρόμοια μεταξύ των σκελών θεραπείας, 69% των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας είχαν ιστολογικού τύπου ορώδες αδενοκαρκίνωμα.

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

Η δοκιμή πέτυχε τον κύριο στόχο της βελτίωσης της PFS. Σε σύγκριση με ασθενείς υπό θεραπεία μόνο με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) στο πλαίσιο της θεραπείας πρώτης γραμμής, οι ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη σε δόση των 7,5 mg/kg q3w σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη για έως 18 κύκλους είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 18.

**Πίνακας 18. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO17707 (ICON7)**

| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου                 |                                        |                      |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                                  | CP<br>(n = 764)                        | CPB7.5+<br>(n = 764) |
| Διάμεση PFS (μήνες) <sup>2</sup>                 | 16,9                                   | 19,3                 |
| Αναλογία κινδύνου<br>[95% ΔΕ] <sup>2</sup>       | 0,86 [0,75, 0,98]<br>(τιμή p = 0,0185) |                      |
| Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης <sup>1</sup> |                                        |                      |
|                                                  | CP<br>(n = 277)                        | CPB7.5+<br>(n = 272) |
| Ποσοστό<br>ανταπόκρισης                          | 54,9%                                  | 64,7%                |
|                                                  | (τιμή p = 0,0188)                      |                      |
| Συνολική επιβίωση <sup>3</sup>                   |                                        |                      |
|                                                  | CP<br>(n = 764)                        | CPB7.5+<br>(n = 764) |
| Διάμεσος (μήνες)                                 | 58,0                                   | 57,4                 |

|                               |                                        |
|-------------------------------|----------------------------------------|
| Αναλογία κινδύνου<br>[95% ΔΕ] | 0,99 [0,85, 1,15]<br>(τιμή p = 0,8910) |
|-------------------------------|----------------------------------------|

<sup>1</sup> Σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

<sup>2</sup> Ανάλυση της PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 30 Νοεμβρίου 2010.

<sup>3</sup> Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε όταν το 46,7% των ασθενών είχε αποβιώσει με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 31 Μαρτίου 2013.

Η κύρια ανάλυση της PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 28 Φεβρουαρίου 2010 δείχνει μια μη στρωματοποιημένη αναλογία κινδύνου 0,79 (95% ΔΕ: 0,68-0,91, τιμή p αμφίπλευρης λογαριθμικής ταξινόμησης 0,0010) με διάμεση PFS τους 16,0 μήνες στο σκέλος CP και τους 18,3 μήνες στο σκέλος CPB7.5+.

Οι αναλύσεις της PFS σε υποομάδες κατά στάδιο της νόσου και την κατάσταση της ογκομείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 19. Αυτά τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ευρωστία της κύριας ανάλυσης της PFS, όπως φαίνεται στον Πίνακα 18.

**Πίνακας 19. Αποτελέσματα PFS<sup>1</sup> κατά στάδιο νόσου και κατάσταση ογκομείωσης από τη μελέτη BO17707 (ICON7)**

| Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν βέλτιστη ογκομείωση <sup>2,3</sup>  |                 |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
|                                                                                            | CP<br>(n = 368) | CPB7.5+<br>(n = 383) |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                                        | 17,7            | 19,3                 |
| Αναλογία κινδύνου<br>(95% ΔΕ) <sup>4</sup>                                                 |                 | 0,89<br>(0,74, 1,07) |
| Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν υποβέλτιστη ογκομείωση <sup>3</sup> |                 |                      |
|                                                                                            | CP<br>(n = 154) | CPB7.5+<br>(n = 140) |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                                        | 10,1            | 16,9                 |
| Αναλογία κινδύνου<br>(95% ΔΕ) <sup>4</sup>                                                 |                 | 0,67<br>(0,52, 0,87) |
| Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου IV                                                |                 |                      |
|                                                                                            | CP<br>(n = 97)  | CPB7.5+<br>(n = 104) |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                                                        | 10,1            | 13,5                 |
| Αναλογία κινδύνου<br>(95% ΔΕ) <sup>4</sup>                                                 |                 | 0,74<br>(0,55, 1,01) |

<sup>1</sup> Ανάλυση της PFS, όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 30 Νοεμβρίου 2010.

<sup>2</sup> Με ή χωρίς μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

<sup>3</sup> 5,8% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο σταδίου IIIB.

<sup>4</sup> Σχετιζόμενη με το σκέλος ελέγχου.

*Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεβασιζουμάμπης στη θεραπεία του υποτροπιάζοντος επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, του καρκίνου των ωαγωγών ή του πρωτοπαθούς καρκίνου του

περιτοναίου μελετήθηκε σε δοκιμές φάσης III (AVF4095g και GOG-0213) με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και χημειοθεραπευτικά σχήματα.

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

#### AVF4095g

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μεβεσισουμάμπης στη θεραπεία των ασθενών με πλατινοευαίσθητο υποτροπιάζοντα 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 μεβεσισουμάμπη, μελετήθηκε σε μια φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (AVF4095g). Η μελέτη συνέκρινε την επίδραση της προσθήκης της μεβεσισουμάμπης στη χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη και της συνέχισης της μεβεσισουμάμπης ως μονοθεραπείας έως την εξέλιξη της νόσου, σε σχέση με τη χορήγηση καρβοπλατίνης και γεμισιταβίνης μόνο.

Στη μελέτη εντάχθηκαν μόνο οι ασθενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένο καρκίνο 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 κατά την υποτροπιάζουσα κατάσταση και δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεβεσισουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα του VEGF.

Συνολικά 484 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 είτε σε:

- Καρβοπλατίνη (AUC 4, Ημέρα 1) και γεμισιταβίνη (1.000 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1 και 8) και συγχρησιμοποιούμενο εικονικό φάρμακο κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 10 κύκλους που ακολουθείται μόνο από εικονικό φάρμακο (κάθε 3 εβδομάδες) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.
- Καρβοπλατίνη (AUC 4, Ημέρα 1) και γεμισιταβίνη (1.000 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 1 και 8) και συγχρησιμοποιούμενη μεβεσισουμάμπη (15 mg/kg ημέρα 1) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 10 κύκλους που ακολουθείται μόνο από μεβεσισουμάμπη (15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

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

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 20.

**Πίνακας 20. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη AVF4095g**

| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου                          |                                        |                                       |                                        |                                       |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                           | Αξιολόγηση ερευνητή                    |                                       | Αξιολόγηση IRC                         |                                       |
|                                                           | Εικονικό<br>φάρμακο + C/G<br>(n = 242) | Μπεβασιζουμάμπη<br>+ C/G<br>(n = 242) | Εικονικό<br>φάρμακο + C/G<br>(n = 242) | Μπεβασιζουμάμπη<br>+ C/G<br>(n = 242) |
| Δεν<br>λογοκρίθηκε<br>για<br>NPT                          |                                        |                                       |                                        |                                       |
| Διάμεση<br>PFS<br>(μήνες)                                 | 8,4                                    | 12,4                                  | 8,6                                    | 12,3                                  |
| Αναλογία<br>κινδύνου<br>(95% ΔΕ)                          | 0,524 [0,425, 0,645]                   |                                       | 0,480 [0,377, 0,613]                   |                                       |
| Τιμή p                                                    | < 0,0001                               |                                       | < 0,0001                               |                                       |
| Λογοκρίθηκε<br>για NPT                                    |                                        |                                       |                                        |                                       |
| Διάμεση<br>PFS<br>(μήνες)                                 | 8,4                                    | 12,4                                  | 8,6                                    | 12,3                                  |
| Αναλογία<br>κινδύνου<br>(95% ΔΕ)                          | 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<br>φάρμακο + C/G<br>(n = 242) | Μπεβασιζουμάμπη<br>+ C/G<br>(n = 242) | Εικονικό<br>φάρμακο + C/G<br>(n = 242) | Μπεβασιζουμάμπη +<br>C/G<br>(n = 242) |
| Ποσοστό (%)<br>ασθενών με<br>αντικειμενική<br>ανταπόκριση | 57,4%                                  | 78,5%                                 | 53,7%                                  | 74,8%                                 |
| Τιμή p                                                    | < 0,0001                               |                                       | < 0,0001                               |                                       |
| Συνολική επιβίωση                                         |                                        |                                       |                                        |                                       |
|                                                           | Εικονικό φάρμακο + C/G<br>(n = 242)    |                                       | Μπεβασιζουμάμπη + C/G<br>(n = 242)     |                                       |
| Διάμεση<br>OS (μήνες)                                     | 32,9                                   |                                       | 33,6                                   |                                       |
| Αναλογία<br>κινδύνου                                      | 0,952 [0,771, 1,176]                   |                                       |                                        |                                       |

|          |        |
|----------|--------|
| (95% ΔΕ) |        |
| Τιμή p   | 0,6479 |

Οι αναλύσεις της PFS σε υποομάδες ανάλογα με την υποτροπή από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα συνοψίζονται στον πίνακα 21.

**Πίνακας 21. Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου κατά χρονική περίοδο από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα έως την υποτροπή**

|                                                               | Αξιολόγηση ερευνητή              |                                 |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Χρόνος από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα έως την υποτροπή | Εικονικό φάρμακο + C/G (n = 242) | Μπεβασιζουμάμπη + C/G (n = 242) |
| 6 - 12 μήνες (n = 202)                                        |                                  |                                 |
| Διάμεσος                                                      | 8,0                              | 11,9                            |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)                                    | 0,41 (0,29-0,58)                 |                                 |
| > 12 μήνες (n = 282)                                          |                                  |                                 |
| Διάμεσος                                                      | 9,7                              | 12,4                            |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)                                    | 0,55 (0,41-0,73)                 |                                 |

#### GOG-0213

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

Συνολικά 673 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ίσες αναλογίες στα ακόλουθα δύο σκέλη θεραπείας:

- Σκέλος CP: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους.
- Σκέλος CPB: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια) και ταυτόχρονη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους, που ακολουθείται μόνο από μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

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

Το πρωτεύον 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. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας<sup>1,2</sup> από τη μελέτη GOG-0213**

| Πρωτεύον τελικό σημείο                                    |                          |                  |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|
| Συνολική επιβίωση (OS)                                    | CP<br>(n = 336)          | CPB<br>(n = 337) |
| Διάμεση OS (μήνες)                                        | 37,3                     | 42,6             |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) (eCRF) <sup>α</sup>            | 0,823 [ΔΕ: 0,680, 0,996] |                  |
| Τιμή p                                                    | 0,0447                   |                  |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) (έντυπο εγγραφής) <sup>β</sup> | 0,838 [ΔΕ: 0,693, 1,014] |                  |
| Τιμή p                                                    | 0,0683                   |                  |
| Δευτερεύον τελικό σημείο                                  |                          |                  |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)                    | CP<br>(n = 336)          | CPB<br>(n = 337) |
| Διάμεση PFS (μήνες)                                       | 10,2                     | 13,8             |
| Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)                                | 0,613 [ΔΕ: 0,521, 0,721] |                  |
| Τιμή p                                                    | < 0,0001                 |                  |

<sup>1</sup> Τελική ανάλυση

<sup>2</sup> 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).

<sup>α</sup> Η αναλογία κινδύνου εκτιμήθηκε από μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox, στρωματοποιημένα βάσει της διάρκειας του διαστήματος ελεύθερου πλατίνας πριν από την ένταξη σε αυτήν τη μελέτη κατά eCRF (ηλεκτρονικό έντυπο αναφοράς περιστατικού) και κατάσταση δευτερογενούς χειρουργικής ογκομείωσης Ναι/Όχι (Ναι = τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε κυτταρομείωση ή τυχαιοποιήθηκαν ώστε να μην υποβληθούν σε κυτταρομείωση, Όχι = δεν είναι υποψήφιος ή δεν συναινεί στην κυτταρομείωση).

<sup>β</sup> Στρωματοποιημένη βάσει της διάρκειας του διαστήματος ελεύθερου θεραπείας πριν από την ένταξη σε αυτήν τη μελέτη κατά το έντυπο εγγραφής και την κατάσταση δευτερεύουσας χειρουργικής ογκομείωσης Ναι/Όχι.

Η δοκιμή εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της βελτίωσης της OS. Η θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη στα 15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) για 6 και έως 8 κύκλους, που ακολουθείται από μπεβασιζουμάμπη μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα είχε ως αποτέλεσμα, όταν τα δεδομένα προέκυψαν από eCRF, κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS σε σύγκριση με τη θεραπεία με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη μόνο.

### Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

#### GOG-0240

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

Συνολικά, 452 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε:

- Πακλιταξέλη 135 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την Ημέρα 2, κάθε 3 εβδομάδες (q3w) ή  
Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την Ημέρα 2 (q3w) ή  
Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την Ημέρα 1 (q3w)
- Πακλιταξέλη 135 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την Ημέρα 2 συν μεβασισζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 2 (q3w) ή  
Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την Ημέρα 2 συν μεβασισζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 2 (q3w) ή  
Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια την Ημέρα 1 συν μεβασισζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 1 (q3w)
- Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και τοποτεκάνη 0,75 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών τις Ημέρες 1-3 (q3w)
- Πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και τοποτεκάνη 0,75 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών τις Ημέρες 1-3 συν μεβασισζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 1 (q3w)

Οι επιλέξιμες ασθενείς είχαν εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα, αδеноπλακώδες καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, το οποίο δεν επιδεχόταν θεραπείας με στόχο την ίαση με χειρουργική επέμβαση ή/και ακτινοθεραπεία, και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεβασισζουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα του 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 + μεβασισζουμάμπης, με το 9,3% των ασθενών στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και το 7,5% των ασθενών στην ομάδα της χημειοθεραπείας + μεβασισζουμάμπης άνω των 65 ετών.

Από τις 452 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν κατά την έναρξη, η πλειονότητα των ασθενών ήταν λευκής φυλής (80,0% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 75,3% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μεβασισζουμάμπη), είχε πλακώδες καρκίνωμα (67,1% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 69,6% στην ομάδα της χημειοθεραπείας + μεβασισζουμάμπης), είχε εμμένουσα/υποτροπιάζουσα νόσο (83,6% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 82,8% στην ομάδα της χημειοθεραπείας + μεβασισζουμάμπης), είχε 1-2 μεταστατικές εστίες (72,0% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 76,2% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μεβασισζουμάμπη), είχε διήθηση των λεμφαδένων (50,2% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 56,4% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + μεβασισζουμάμπη), 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 + μεβασισζουμάμπη).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση και την ανάλυση παρακολούθησης παρουσιάζονται κατά θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και κατά θεραπεία δοκιμής στους Πίνακες 23 και 24, αντίστοιχα.

**Πίνακας 23. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GOG-0240 κατά θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη**

|                                                                 | Χημειοθεραπεία<br>(n = 225)                           | Χημειοθεραπεία +<br>μπεβασιζουμάμπη<br>(n = 227) |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Πρωτεύον καταληκτικό σημείο                                     |                                                       |                                                  |
| Συνολική επιβίωση - Κύρια Ανάλυση <sup>6</sup>                  |                                                       |                                                  |
| Διάμεση (μήνες) <sup>1</sup>                                    | 12,9                                                  | 16,8                                             |
| Αναλογία κινδύνου [95% ΔΕ]                                      | 0,74 [0,58, 0,94]<br>(τιμή p <sup>5,8</sup> = 0,0132) |                                                  |
| Συνολική επιβίωση - Ανάλυση παρακολούθησης <sup>7</sup>         |                                                       |                                                  |
| Διάμεση (μήνες) <sup>1</sup>                                    | 13,3                                                  | 16,8                                             |
| Αναλογία κινδύνου [95% ΔΕ]                                      | 0,76 [0,62, 0,94]<br>(τιμή p <sup>5,8</sup> = 0,0126) |                                                  |
| Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία                                 |                                                       |                                                  |
| Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου - Κύρια ανάλυση <sup>6</sup>   |                                                       |                                                  |
| Διάμεση PFS (μήνες) <sup>1</sup>                                | 6,0                                                   | 8,3                                              |
| Αναλογία κινδύνου [95% ΔΕ]                                      | 0,66 [0,54, 0,81]<br>(τιμή p <sup>5</sup> < 0,0001)   |                                                  |
| Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση - Κύρια ανάλυση <sup>6</sup>      |                                                       |                                                  |
| Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (ποσοστό ανταπόκρισης) <sup>2</sup> | 76 (33,8%)                                            | 103 (45,4%)                                      |
| 95% ΔΕ για τα ποσοστά ανταπόκρισης <sup>3</sup>                 | [27,6%, 40,4%]                                        | [38,8%, 52,1%]                                   |
| Διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης                                | 11,60%                                                |                                                  |
| 95% ΔΕ για τη διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης <sup>4</sup>     | [2,4%, 20,8%]                                         |                                                  |
| Τιμή p (Έλεγχος χ <sup>2</sup> )                                | 0,0117                                                |                                                  |

<sup>1</sup> Εκτιμήσεις Kaplan-Meier.

<sup>2</sup> Ασθενείς και ποσοστό ασθενών με βέλτιστη συνολική ανταπόκριση επιβεβαιωμένης CR ή PR. Το ποσοστό υπολογίζεται επί των ασθενών με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

<sup>3</sup> 95% ΔΕ για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson-Clopper.

<sup>4</sup> Κατά προσέγγιση 95% ΔΕ για τη διαφορά των δύο ποσοστών χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Hauck-Anderson.

- <sup>5</sup> Έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης (στρωματοποιημένος).
- <sup>6</sup> Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 12 Δεκεμβρίου 2012 και θεωρείται ως η τελική ανάλυση.
- <sup>7</sup> Η ανάλυση παρακολούθησης πραγματοποιήθηκε με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 07 Μαρτίου 2014.
- <sup>8</sup> Η τιμή p εμφανίζεται για περιγραφικούς σκοπούς μόνο.

**Πίνακας 24. Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης από τη μελέτη GOG-0240 ανά θεραπεία δοκιμής**

| Σύγκριση θεραπείας                                        | Άλλος παράγοντας         | Συνολική επιβίωση - Κύρια ανάλυση <sup>1</sup><br>Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) | Συνολική επιβίωση - Ανάλυση παρακολούθησης <sup>2</sup><br>Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ) |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Μπεβασιζουμάμπη έναντι χωρίς μπεβασιζουμάμπη              | Σισπλατίνη + Πακλιταξέλη | 0,72 (0,51, 1,02)<br>(17,5 έναντι 14,3 μηνών, p = 0,0609)                    | 0,75 (0,55, 1,01)<br>(17,5 έναντι 15,0 μηνών, p = 0,0584)                             |
|                                                           | Τοποτεκάνη + Πακλιταξέλη | 0,76 (0,55, 1,06)<br>(14,9 έναντι 11,9 μηνών, p = 0,1061)                    | 0,79 (0,59, 1,07)<br>(16,2 έναντι 12,0 μηνών, p = 0,1342)                             |
| Τοποτεκάνη + Πακλιταξέλη έναντι Σισπλατίνης + Πακλιταξέλη | Μπεβασιζουμάμπη          | 1,15 (0,82, 1,61)<br>(14,9 έναντι 17,5 μηνών, p = 0,4146)                    | 1,15 (0,85, 1,56)<br>(16,2 έναντι 17,5 μηνών, p = 0,3769)                             |
|                                                           | Χωρίς μπεβασιζουμάμπη    | 1,13 (0,81, 1,57)<br>(11,9 έναντι 14,3 μηνών, p = 0,4825)                    | 1,08 (0,80, 1,45)<br>(12,0 έναντι 15,0 μηνών, p = 0,6267)                             |

<sup>1</sup> Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 12 Δεκεμβρίου 2012 και θεωρείται ως η τελική ανάλυση.

<sup>2</sup> Η ανάλυση παρακολούθησης πραγματοποιήθηκε με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τις 07 Μαρτίου 2014. Όλες οι τιμές p εμφανίζονται για περιγραφικούς σκοπούς μόνο.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

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

### Γλοίωμα υψηλής κακοήθειας

Δεν παρατηρήθηκε αντικαρκινική δραστηριότητα σε δύο προηγούμενες μελέτες μεταξύ του συνόλου 30 παιδιών ηλικίας > 3 ετών με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλής κακοήθειας όταν έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και ιρινοτεκάνη (CPT 11). Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες για να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης σε παιδιά με νεοδιαγνωσθέν γλοίωμα υψηλής κακοήθειας.

- Σε μια μελέτη ενός σκέλους (PBTC-022), 18 παιδιά με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο χωρίς διήθηση της γέφυρας γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (συμπεριλαμβανομένων 8 με γλοιοβλάστωμα [βαθμού IV κατά ΠΟΥ], 9 με αναπλαστικό αστροκύτωμα [βαθμού III] και 1 με αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα [βαθμού III]) έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (10 mg/kg) με

διάστημα δύο εβδομάδων και μετά με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με CPT-11 (125-350 mg/m<sup>2</sup>) άπαξ κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη. Δεν υπήρξαν αντικειμενικές (μερικές ή πλήρεις) ακτινολογικές ανταποκρίσεις (κατά κριτήρια MacDonald). Η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν την αρτηριακή υπέρταση και κόπωση, καθώς επίσης και την ισχαιμία του ΚΝΣ με οξύ νευρολογικό έλλειμμα.

- Σε μια αναδρομική σειρά περιστατικών ενός ιδρύματος, 12 διαδοχικά παιδιά (2005 έως 2008) με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (3 με βαθμού IV κατά ΠΟΥ, 9 με βαθμού III) έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (10 mg/kg) και ιρινοτεκάνη (125 mg/m<sup>2</sup>) κάθε 2 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν πλήρεις ανταποκρίσεις και υπήρξαν 2 μερικές ανταποκρίσεις (κατά κριτήρια MacDonald).

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (BO25041) συνολικά 121 ασθενείς ηλικίας  $\geq 3$  ετών έως  $< 18$  ετών με νεοδιαγνωσμένο υπερσκληνιδιακό, υποσκληνιδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (ΑΘ) και επικουρική τεμοζολομίδα (Τ) με και χωρίς μπεβασιζουμάμπη: 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ενδοφλέβια.

Η μελέτη δεν πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της να καταδείξει σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς συμβάντα (EFS) (όπως αξιολογήθηκε από την Κεντρική Ακτινολογική Επιτροπή Αξιολόγησης (CRRC)) όταν η μπεβασιζουμάμπη προστέθηκε στο σκέλος ΑΘ/Τ συγκριτικά με την ΑΘ/Τ μόνο (HR = 1,44, 95% ΔΕ: 0,90, 2,30). Αυτά τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με εκείνα από τις διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας και σε κλινικά συναφείς υποομάδες. Τα αποτελέσματα για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (EFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, και ORR και OS) ήταν σύμφωνα στην κατάδειξη μη βελτίωσης συσχετιζόμενης με την προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στο σκέλος ΑΘ/Τ σε σύγκριση με το σκέλος ΑΘ/Τ μόνο.

Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης σε ΑΘ/Τ δεν κατέδειξε κλινικό όφελος στη μελέτη BO25041 σε 60 αξιολογήσιμους παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο υπερσκληνιδιακό, υποσκληνιδιακό, 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 II (BO20924) συνολικά 154 ασθενείς ηλικίας  $\geq 6$  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 μπεβασιζουμάμπη (2,5 mg/kg/εβδομάδα) για συνολική διάρκεια θεραπείας περίπου 18 μηνών. Στο χρονικό σημείο της τελικής κύριας ανάλυσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της EFS από την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας, με HR 0,93 (95% ΔΕ: 0,61, 1,41, τιμή p = 0,72). Η διαφορά στο ORR κατά την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση ήταν 18% (ΔΕ: 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% ΔΕ: 25,2%, 47,9%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 34/63 ασθενείς (54,0%, 95% ΔΕ: 40,9%, 66,6%) στο σκέλος μπεβασιζουμάμπης + χημειοθεραπείας. Η τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) δεν κατέδειξε σημαντικό κλινικό όφελος από την προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στη χημειοθεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

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

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων συμβάντων βαθμού  $\geq 3$  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 μπεβασιζουμάμπης στην πολυτροπική καθιερωμένη θεραπεία φάνηκε να γίνεται ανεκτή στον συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για την μπεβασιζουμάμπη από δέκα κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, η μπεβασιζουμάμπη χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης βασίστηκε στην ανοχή, με μια αρχική διάρκεια έγχυσης 90 λεπτών. Η φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης 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 ασθενείς, αντίστοιχα, δηλαδή στο εύρος που έχει περιγραφεί για IgG 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 ασθενείς, αντίστοιχα, όταν η μπεβασιζουμάμπη συγχρησιάζεται με αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες ασθενείς είχαν μεγαλύτερο  $V_c$  (+ 20%) από ό,τι οι γυναίκες ασθενείς.

### Βιομετασχηματισμός

Η αξιολόγηση του μεταβολισμού της μπεβασιζουμάμπης σε κανέλια μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση  $^{125}\text{I}$ -μπεβασιζουμάμπης κατέδειξε ότι το μεταβολικό της προφίλ ήταν παρόμοιο με αυτό που αναμενόταν για ένα ενδογενές μόριο ανοσοσφαιρίνης IgG, το οποίο δεν προσδένεται στον VEGF. Ο μεταβολισμός και αποβολή της μπεβασιζουμάμπης είναι παρόμοια με αυτά της ενδογενούς IgG δηλαδή, κυρίως μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και δεν βασίζεται κυρίως 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/ημέρα για γυναίκες και άνδρες ασθενείς, αντίστοιχα. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες ασθενείς είχαν υψηλότερη κάθαρση μπεβασιζουμάμπης (+ 17%) απ' ό,τι οι γυναίκες. Σύμφωνα με το μοντέλο δύο τμημάτων, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι συνήθως 18 ημέρες για γυναίκα ασθενή και συνήθως 20 ημέρες για άνδρα ασθενή.

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

### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

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 μπεβασιζουμάμπης σε σχέση με την ηλικία.

### Νεφρική δυσλειτουργία

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

### Ηπατική δυσλειτουργία

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης αξιολογήθηκε σε 152 παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 7 μηνών έως 21 ετών, βάρους 5,9 έως 125 kg) σε 4 κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής της μπεβασιζουμάμπης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των παιδιατρικών και των νεαρών ενηλίκων ασθενών, όταν ομαλοποιήθηκαν σε σχέση με το σωματικό βάρος, με την έκθεση να τείνει προς μείωση με τη μείωση του σωματικού βάρους. Η ηλικία δεν σχετίστηκε με τη φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης όταν λήφθηκε υπόψη το σωματικό βάρος.

Η φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης ήταν καλά χαρακτηρισμένη από το ΦΚ μοντέλο παιδιατρικού πληθυσμού σε 70 παιδιατρικούς 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 μπεβασιζουμάμπη ήταν γενικά μικρότερη σε σύγκριση με έναν τυπικό ενήλικα ασθενή στην ίδια δόση. Στη μελέτη BO25041, η έκθεση σε μπεβασιζουμάμπη ήταν παρόμοια σε σύγκριση με έναν τυπικό ενήλικα ασθενή στην ίδια δόση. Και στις δύο μελέτες, η έκθεση στην μπεβασιζουμάμπη έτεινε προς μείωση παράλληλα με τη μείωση του σωματικού βάρους.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες διάρκειας έως 26 εβδομάδων σε πιθήκους cynomolgus παρατηρήθηκε επιφυσιακή δυσπλασία σε νεαρά ζώα με ανοικτούς αυξητικούς χόνδρους σε μέσες συγκεντρώσεις μπεβασιζουμάμπης στον ορό κάτω από τις αναμενόμενες μέσες θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον ορό στον άνθρωπο. Σε κουνέλια, καταδείχθηκε ότι η μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπης.

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 μπεβασιζουμάμπη 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 εμβρυικών απορροφήσεων και αυξημένη επίπτωση ειδικών μακροσκοπικών και σκελετικών εμβρυικών 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 στις παραγράφους 4.6 και 4.8.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1. Κατάλογος εκδόχων

L-γλουταμικό νάτριο  
Σορβιτόλη (E420)  
Πολυσορβικό 80  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
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 εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση προφίλ διάσπασης της μεβεσισουμάμης, όταν αραιώθηκε με διαλύματα γλυκόζης (5%).

### 6.3. Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για 32 ημέρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8°C και για επιπλέον 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 30°C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενέσιμα. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### 6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη 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 εισχώρησης (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει 100 mg μεβεσισουμάμης.

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

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

### 6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

Η αναγκαία ποσότητα μπεβασιζουμάμπης θα πρέπει να αναρροφάται και να αραιώνεται έως τον απαιτούμενο όγκο χορήγησης με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ενέσιμα. Η συγκέντρωση του τελικού διαλύματος μπεβασιζουμάμπης θα πρέπει να διατηρείται εντός του εύρους 1,4 mg/ml έως 16,5 mg/ml. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αναγκαία ποσότητα του Equidacent 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 από τη χορήγηση.

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Equidacent και των σάκων από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη ή των συστημάτων έγχυσης.

Το Equidacent προορίζεται για μία μόνο χρήση, καθώς το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1472/001  
EU/1/20/1472/002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Σεπτεμβρίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή 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 (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

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

Kyowa Kirin Co., Ltd.  
Takasaki Plant, 100-1 Hagiwara-machi,  
Takasaki, Gunma, 370-0013,  
Ιαπωνία

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

PNR Pharma Services Limited  
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,  
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,  
Ιρλανδία

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: 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/ΕΚ 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 διεξαγάγει 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**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

#### **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Equidacent 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
μπεβασιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: L-γλουταμικό νάτριο, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ, 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**

Ενδοφλέβια χρήση μετά την 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. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στο αρχικό 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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1472/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**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 – ΔΕΛΟΜΕΝΑ 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**

Equidacent 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
μπεβασιζουμάμπη  
ενδοφλέβια

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ενδοφλέβια μετά την 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**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Equidacent 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
μπεβασιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει: L-γλουταμικό νάτριο, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ, 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**

Ενδοφλέβια χρήση μετά την 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. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.  
Φυλάσσετε στο αρχικό 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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1472/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**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**

Equidacent 25 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα  
μπεβασιζουμάμπη  
ενδοφλέβια

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

ενδοφλέβια μετά την 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**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η χρήση κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Equidacent 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπεβασίζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον 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, 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 Equidacent και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Equidacent
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Equidacent
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Equidacent
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Equidacent και ποια είναι η χρήση του

Το Equidacent περιέχει τη δραστική ουσία μπεβασίζουμάμπη, η οποία 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 μπεβασίζουμάμπη προσδένεται εκλεκτικά σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται ανθρόπινος αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), η οποία βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων και των λεμφικών αγγείων στον οργανισμό.
- Η πρωτεΐνη VEGF προκαλεί την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων εντός των όγκων, ενώ αυτά τα αιμοφόρα αγγεία παρέχουν στον όγκο θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο.
- Μόλις η μπεβασίζουμάμπη προσδεθεί στον VEGF, η ανάπτυξη του όγκου εμποδίζεται αναστέλλοντας την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων που παρέχουν τα θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο στον όγκο.

#### Προχωρημένος καρκίνος του παχέος εντέρου

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

#### Καρκίνος του μαστού που έχει επεκταθεί (μεταστατικός)

Το Equidacent 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.

#### Προχωρημένος μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

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

Το Equidacent 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 Equidacent θα χορηγείται σε συνδυασμό με ερλοτινίνη.

#### **Προχωρημένος καρκίνος νεφρών**

Το Equidacent 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.

#### **Προχωρημένος επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών, καρκίνος των ωαγωγών ή πρωτοπαθής καρκίνος του περιτοναίου**

Το Equidacent χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο 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 Equidacent θα χορηγείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη ή με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

#### **Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας που δεν εξαφανίζεται, επανέρχεται ή επεκτείνεται**

Το Equidacent χρησιμοποιείται, επίσης, για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Το Equidacent 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 Equidacent**

### **Μην χρησιμοποιήσετε το Equidacent**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην μεβασισζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε προϊόντα κυττάρων ωοθηκών κινεζικού 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 Equidacent:

- Είναι πιθανό ότι το Equidacent μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου. Εάν έχετε παθήσεις που προκαλούν φλεγμονή μέσα στην κοιλιά (π.χ. εκκολπωματίτιδα, στομαχικά έλκη, κολίτιδα σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία), παρακαλείστε να το συζητήσετε με τον γιατρό σας.
- Το Equidacent 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 Equidacent μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή να αυξήσει τον κίνδυνο 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 Equidacent 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 Equidacent 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 είναι σημαντικό να βεβαιωθείτε ότι η αρτηριακή πίεσή σας είναι υπό έλεγχο πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το Equidacent.
- Αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή ρήξη του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- Το Equidacent 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 να ενημερώσετε τον γιατρό σας, αφού οι θρόμβοι στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Το Equidacent μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου).
- Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ιδιαίτερα αιμορραγία που σχετίζεται με όγκο. Παρακαλείστε να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένειά σας τείνετε να υποφέρετε από προβλήματα αιμορραγίας ή εάν παίρνετε φάρμακα για την αραιώση του αίματος για οποιονδήποτε λόγο.
- Είναι πιθανό ότι το Equidacent 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 Equidacent μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στους πνεύμονές σας, συμπεριλαμβανομένης της αποβολής αίματος με τον βήχα ή της αιμόπτυσης. Παρακαλείστε να συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν έχετε παρατηρήσει κάτι τέτοιο προηγουμένως.
- Το Equidacent μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής αδυναμίας. Είναι σημαντικό να γνωρίζει 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 φάρμακο αυτό 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 Equidacent μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία ή/και αντιδράσεις κατά την έγχυση (αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση του φαρμάκου). Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή/και τη νοσοκόμο εάν έχετε αντιμετωπίσει στο παρελθόν προβλήματα μετά από ενέσεις, όπως ζάλη/αίσθημα λιποθυμίας, δύσπνοια, οίδημα ή δερματικό εξάνθημα.

- Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που λέγεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με το Equidacent. Εάν έχετε πονοκέφαλο, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή σπασμούς, με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση 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 πάρετε το Equidacent ή ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Equidacent:

- Εάν έχετε ή είχατε πόνο στο στόμα, τα δόντια ή/και 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 είστε σε θεραπεία με το Equidacent, ιδίως όταν λαμβάνετε ή έχετε λάβει επίσης ενέσιμο διφωσφονικό στο αίμα σας.

Μπορεί να σας συστήσουν να υποβληθείτε σε γενικό οδοντιατρικό έλεγχο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Equidacent.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Η χρήση του Equidacent 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 μετενστάση.

## **Άλλα φάρμακα και Equidacent**

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

Συνδυασμοί του Equidacent με ένα άλλο φάρμακο που λέγεται sunitinib malate (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 το Equidacent μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε πρόσφατα υποβληθεί ή υποβάλλεστε σε ακτινοθεραπεία.

## **Κόψη, θηλάσμος και γονιμότητα**

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος. Το Equidacent μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας, καθώς μπορεί να σταματήσει τον σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων.

- Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας συμβουλεύσει για τη χρήση αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Equidacent και για 6 μήνες τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του Equidacent.

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

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

Το Equidacent μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα. Παρακαλείστε να 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 Equidacent δεν έχει δείξει ότι μειώνει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού εργαλείων ή μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί υπνηλία και λιποθυμία κατά τη χρήση του Equidacent. Εάν αντιμετωπίζετε συμπτώματα που επηρεάζουν την όραση ή τη συγκέντρωσή σας ή την ικανότητα αντίδρασής σας, μην οδηγείτε και μη χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να εξαφανιστούν τα συμπτώματα.

### **Το Equidacent περιέχει σορβιτόλη**

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml πυκνού διαλύματος του Equidacent περιέχει 191 mg σορβιτόλης και κάθε φιαλίδιο των 16 ml πυκνού διαλύματος του Equidacent περιέχει 764 mg σορβιτόλης. Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν έχετε κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, δεν πρέπει να πάρετε αυτό το φάρμακο. Ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, που μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν έχετε HFI.

### **Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του Equidacent**

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

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Equidacent**

### **Δοσολογία και συχνότητα χορήγησης**

Η αναγκαία δόση του Equidacent 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 τη δόση του Equidacent που είναι κατάλληλη για εσάς.
- Θα λαμβάνετε θεραπεία με Equidacent 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 συνεχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο έως ότου το Equidacent αποτύχει στην αναστολή της ανάπτυξης του όγκου σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

### **Τρόπος και οδός χορήγησης**

Το Equidacent είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Ανάλογα με τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε, μέρος ή όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου Equidacent θα αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν από τη χρήση. Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το αραιωμένο διάλυμα Equidacent με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην μέσα στη φλέβα σας).

- Η πρώτη έγχυση θα σας δοθεί εντός 90 λεπτών.
- Εάν είναι καλά ανεκτή, η δεύτερη έγχυση μπορεί να δοθεί εντός 60 λεπτών.
- Οι μεταγενέστερες εγχύσεις μπορεί να σας δοθούν εντός 30 λεπτών.

### **Η χορήγηση του Equidacent 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 Equidacent 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 σωληνοειδή σύνδεση ή πόρο ανάμεσα στην τραχεία και στον οισοφάγο, μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος, μεταξύ του κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του εντέρου ή μεταξύ άλλων ιστών που συνήθως δεν είναι συνδεδεμένοι (συρίγγιο) και κρίνεται ως βαριά 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 των πνευμόνων σας,
- κάποια σοβαρή αιμορραγία.

## **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Equidacent 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 να πάρετε μια δόση του Equidacent**

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

## **Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με Equidacent**

Η διακοπή της θεραπείας με Equidacent μπορεί να σταματήσει την επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου. Μη διακόψετε τη θεραπεία με το Equidacent, εκτός εάν το συζητήσετε 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, 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 Equidacent χορηγήθηκε μαζί με χημειοθεραπεία. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν αυστηρά από το Equidacent.

## **Αλλεργικές αντιδράσεις**

Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση, πείτε το άμεσα στο 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).

**Θα πρέπει να ζητήσετε βοήθεια αμέσως, 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 περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), συμπεριλαμβάνουν:

- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμήγκιασμα στα χέρια ή τα πόδια,
- μειωμένος αριθμός κυττάρων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων, τα οποία προστατεύουν από λοιμώξεις (πιθανόν να συνοδεύεται με πυρετό) και κυττάρων που βοηθούν στην 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 1 έως 10 άτομα), 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,
- στομαχική και εντερική διαταραχή,
- μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή αδυναμία,
- ξηροστομία σε συνδυασμό με δίψα ή/και μειωμένα ή σκουρόχρωμα ούρα,
- φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του εντέρου, των πνευμόνων και των διόδων αέρα, του αναπαραγωγικού και του ουροποιητικού συστήματος,
- πληγές στο στόμα και στον οισοφάγο, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο και να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση,
- άλγος, συμπεριλαμβανομένων του 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 επεισόδιο,
- υπνηλία,
- ρινορραγία,
- 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 ή άλλων ιστών που συνήθως δεν είναι συνδεδεμένοι, συμπεριλαμβανομένων συνδέσεων μεταξύ του κόλπου και του εντέρου σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες **μη γνωστής** συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) περιλαμβάνουν:

- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερων στιβάδων κάτω από το δέρμα, ειδικά αν είχατε τρύπες στο τοίχωμα του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος,

- αλλεργικές αντιδράσεις (τα συμπτώματα 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),
- 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), κεφαλαλγία, σύγχυση και διαταραχές στην όραση (Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας ή PRES),
- συμπτώματα που υποδηλώνουν αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (κεφαλαλγίες, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή σπασμοί) και υψηλή αρτηριακή πίεση,
- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί),
- απόφραξη πολύ μικρού(ών) αιμοφόρου(ων) αγγείου(ων) στο νεφρό,
- μη φυσιολογική υψηλή πίεση του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων που καθιστά τη δεξιά πλευρά της καρδιάς να λειτουργεί δυσκολότερα από το κανονικό,
- τρύπα στο τοίχωμα του χόνδρου που χωρίζει τα ρουθούνια της μύτης,
- τρύπα στο στομάχι ή στο έντερο,
- 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 έμετο),
- 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 (βλ. 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 και ναυτία/έμετο).

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

Οι **πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες δεν ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβάνουν:

- δυσκοιλιότητα,
- απώλεια όρεξης,
- πυρετό,
- προβλήματα με τα μάτια (συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής δακρύων),
- διαταραχή στην ομιλία,
- μεταβολή στην αίσθηση της γεύσης,
- ρινική καταρροή,
- ξηροδερμία, απολέπιση και φλεγμονή του δέρματος, μεταβολή στο χρώμα του δέρματος,
- απώλεια σωματικού βάρους,
- ρινορραγίες.

Οι **συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα) ανεπιθύμητες ενέργειες, 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 στην πήξη του αίματος,
- διάρροια,
- ασθένεια,
- πονοκέφαλος,
- κόπωση,
- υψηλή αρτηριακή πίεση.

Το Equidacent μπορεί επίσης να προκαλέσει μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις 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, νάτριο ή φώσφορο (ένα ιχνοστοιχείο) στο αίμα, αυξημένο σάκχαρο αίματος, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ένα ένζυμο) στο αίμα, 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), οι οποίες πιθανόν να είναι σοβαρές.

Πόνος στο στόμα, τα δόντια ή/και 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 από την έναρξη της θεραπείας σας.

Το Equidacent 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 ενίεται Equidacent απευθείας στο μάτι (μη εγκεκριμένη χρήση), οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν:

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

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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. 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 Equidacent**

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 ώστε να προστατεύεται από το φως.

Τα διαλύματα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την αραίωση. Εάν δε χρησιμοποιηθούν αμέσως, η ευθύνη για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση ανήκει στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C

έως 8°C, εκτός εάν τα διαλύματα προς έγχυση έχουν παρασκευασθεί σε άσηπτο περιβάλλον. Όταν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε άσηπτο περιβάλλον, το Equidacent είναι σταθερό για 32 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για επιπλέον 48 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε το Equidacent εάν παρατηρήσετε τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα 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 Equidacent**

- Η δραστική ουσία είναι η μεβεσισιζουμάμπη. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μεβεσισιζουμάμπης, το οποίο αντιστοιχεί σε 1,4 έως 16,5 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 100 mg μεβεσισιζουμάμπης, το οποίο αντιστοιχεί σε 1,4 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.

Κάθε φιαλίδιο των 16 ml περιέχει 400 mg μεβεσισιζουμάμπης, το οποίο αντιστοιχεί σε 16,5 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.

- Τα άλλα συστατικά είναι L-γλουταμικό νάτριο, σορβιτόλη (E420), πολυσορβικό 80, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

### **Εμφάνιση του Equidacent και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Equidacent είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές προς οπαλίζον, άχρωμο προς ανοικτό καστανοκίτρινο διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο με ελαστικό πώμα εισχώρησης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μεβεσισιζουμάμπης σε 4 ml διαλύματος ή 400 mg μεβεσισιζουμάμπης σε 16 ml διαλύματος. Κάθε συσκευασία Equidacent περιέχει ένα φιαλίδιο.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Centus Biotherapeutics Europe Limited  
South Bank House, Barrow Street  
Dublin 4  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

PNR Pharma Services Limited  
Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport,  
Swords, Co. Dublin, K67 P6K2,  
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.