

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml koncentrátum 25 mg bevacizumabot* tartalmaz milliliterenként.

4 ml koncentrátum 100 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

16 ml koncentrátum 400 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

A higításra és egyéb alkalmazásra vonatkozó ajánlások tekintetében lásd a 6.6 pontot.

*A bevacizumab rekombináns, humanizált, monoklonális antitest, melyet DNS technológiával, kínai hörcsög petefészek-sejtekben állítanak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A bevacizumab metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómás felnőtt betegek kezelésére javallott, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva.

A bevacizumab paklitaxellel kombinálva javallott a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére. A humán epidermiális növekedési faktor receptor 2 (HER2) státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

A bevacizumab kapecitabinnal kombinálva az olyan, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél a más kemoterápiás kezelési lehetőségeket, köztük a taxánokat vagy antraciklineket nem tartják megfelelőnek. Azok a betegek, akik az elmúlt 12 hónapban adjuváns taxán- és antraciklin-tartalmú kezelést kaptak, nem kezelhetők az Avastin és kapecitabin kombinációjával. A HER2 státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

A bevacizumab platina-alapú kemoterápiához hozzáadva, nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott a hisztológiailag túlnyomóan laphámsejtes daganatok kivételével.

A bevacizumab erlotinibbel kombinálva az epidermiális növekedési faktor receptor (EGFR) aktiváló mutációjával együtt járó, nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

A bevacizumab interferon alfa-2a-val kombinálva az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott.

A bevacizumab karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva az előrehaladott (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) III B, III C és IV stádiumú) epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

A bevacizumab karboplatinnal és gemcitabinnal vagy karboplatinnal és paklitaxellel kombinálva a platina-érzékeny epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegeknél a betegség első kiújulásának kezelésére javallott, azoknál, akik korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF inhibitor- illetve VEGF receptort célzó kezelésben.

A bevacizumab paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva kiújult, platina-rezisztens epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott azoknál, akik korábban legfeljebb két különböző kemoterápiás kezelésben részesültek és korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF inhibitor- illetve VEGF receptort célzó kezelésben (lásd 5.1 pont).

A bevacizumab paklitaxellel és ciszplatinnal kombinálva, illetve azoknak, akik nem kaphatnak platina-terápiát, paklitaxellel és topotekánnal kombinálva perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ne rázza fel az injekciós üveget!

Az Avastin-t a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

Adagolás

Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

Az Avastin javasolt adagja 5 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, illetve 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Metasztatikus emlőkarcinóma

Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Nem kissejtes tüdőkarcinóma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinóma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinálva

Az Avastin platina-alapú kemoterápia kiegészítéseként legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül alkalmazandó, amit a betegség progressziójáig Avastin-monoterápia követ.

Az Avastin javasolt adagja 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Az előnyös klinikai hatás mind a 7,5 mg/ttkg mind a 15 mg/ttkg adagolás mellett bizonyított a nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Az EGFR aktiváló mutációival együtt járó nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarzinóma elsõvonalbeli kezelése, erlotinibbel kombinálva

A kombinált Avastin- és erlotinib-kezelés megkezdése előtt EGFR mutációs vizsgálatot kell végezni. Az álnegatív, illetve álpozitív eredmények elkerülése érdekében fontos egy megfelelően validált és megbízható módszer választása.

Ha az Avastin-t erlotinib mellett adják, az Avastin javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban alkalmazva.

A kombinált Avastin- és erlotinib-kezelést javasolt a betegség progressziójáig folytatni.

Az erlotinib adagolására és alkalmazásának módjára vonatkozóan lásd az erlotinib teljes alkalmazási előírását.

Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma

Az Avastin javasolt adagja 10 mg/ttkg, 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

Elsõvonalbeli kezelés: Az Avastin karboplatinval és paklitaxellel kombinálva alkalmazandó legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül, majd az Avastin-t monoterápiaként kell folytatni a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 15 hónapig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, attól függően, hogy melyik következik be hamarabb.

Az Avastin javasolt adagja 15 mg/ttkg 3-hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kiújult platina-érzékeny betegség kezelése: az Avastin karboplatinval és gemcitabinnal kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 10 cikluson át, vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 8 cikluson át alkalmazandó, amelyet Avastin monoterápia követ a betegség progressziójáig. Az Avastin javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kiújult platina-rezisztens betegség kezelése: az Avastin a következő szerek egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel, topotekán (hetente adva) vagy pegilált liposzómás doxorubicin. Az Avastin ajánlott dózisa 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Ha az Avastin-t topotekánnal kombinálva adják (a topotekánt 3 hetente az 1-5. napokon adva), az Avastin javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig ajánlott (lásd 5.1 pont, MO22224 vizsgálat).

Cervix-karcinóma

Az Avastin a következő kemoterápiás kezelések egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxszel és topotekán.

Az Avastin javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig javasolt (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek: 65 éves vagy annál idősebb betegeknél nem kell az adagot módosítani.

Vesekárosodásban szenvedő betegek: a hatásosságát és biztonságosságát vesekárosodott betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek: a hatásosságát és biztonságosságát májkárosodott betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

A bevacizumabnak gyermekek esetén a vastagbél, végbél, emlő, tüdő, petefészek, petevezeték, peritoneum, cervix és vese daganat kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az első adagot 90 perc alatt kell beadni intravénás infúzióban. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálta, a második infúziót már 60 perc alatt be lehet adni. Ha a 60 perc alatt beadott infúziót a beteg jól tolerálta, az összes többi infúziót 30 perc alatt be lehet adni.

Intravénás lökés, vagy bolus formájában nem adagolható.

Az adag mellékhatások miatt történő csökkentése nem ajánlott. Amennyiben indokolt, a kezelést véglegesen be kell fejezni, vagy átmenetileg fel kell függeszteni a 4.4 pontban leírtak szerint.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A gyógyszer alkalmazás előtti hígtására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. Az Avastin infúzió nem adható együtt, illetve nem keverhető glükóz oldattal. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

Gastrointestinalis (GI) perforatio és fistulák (lásd 4.8 pont)

Az Avastin-nal kezelt betegeknél fokozódhat a gastrointestinalis perforatio és az epehólyag perforáció kialakulásának veszélye. Az intraabdominalis gyulladással járó folyamat a gastrointestinalis perforatio kockázati tényezője lehet a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, ezért az ilyen betegek kezelése során óvatosan kell eljárni. A korábbi sugárkezelés a gastrointestinalis perforatio kockázati tényezője az Avastinnal kezelt perisztaltó-, kiújuló- vagy metasztatikus

cervix-karcinómában szenvedő betegeknél, és minden gastrointestinalis perforatióban szenvedő beteg kórtörténetében szerepelt korábbi sugárkezelés. A kezelést véglegesen be kell fejezni, ha a betegben gastrointestinalis perforatio alakul ki.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Az Avastin-nal kezelt perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegeknél nő a vagina és a gastrointestinalis tractus közötti fistulák (Gastrointestino-vaginalis fistulák) kialakulásának veszélye. A korábbi sugárkezelés jelentős kockázati tényezője a GI-vaginalis fistulák kialakulásának, és minden GI-vaginalis fistulában szenvedő beteg kórtörténetében szerepelt korábbi sugárkezelés. A karcinóma kiújulása a korábban besugárzott területen belül egy további fontos kockázati tényezője a GI-vaginalis fistulák kialakulásának.

Nem gastrointestinális fistulák (lásd 4.8 pont)

Az Avastin-nal kezelt betegeknél nagyobb lehet a fistulák kialakulásának kockázata. Véglegesen meg kell szakítani az Avastin-kezelést tracheo-oesophagealis (TE) fistula vagy bármilyen 4. fokozatú fistula [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] esetén. Csak kevés információ áll rendelkezésre az Avastin folyamatos alkalmazásáról más fistulákkal bíró betegeknél. Olyan belső fistulák esetében, melyek nem a gastrointestinalis tractusból indultak ki, az Avastin-kezelés megszakítása megfontolandó.

Sebgyógyulási szövődmények (lásd 4.8 pont)

Az Avastin hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulási folyamatot. Halálos kimenetelű súlyos sebgyógyulási szövődményeket is jelentettek, beleértve az anastomosis szövődményeket is. A terápiát egy nagy műtét után legalább 28 napig vagy a teljes sebgyógyulásig nem szabad elkezdni. Azoknál a betegeknél, akiknél a terápia során sebgyógyulási szövődmény alakult ki, a kezelést a seb teljes begyógyulásáig fel kell függeszteni. Elektív műtét esetén a kezelést fel kell függeszteni.

Az Avastin-nal kezelt betegeknél ritkán nekrotizáló fasciitist jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ez az állapot rendszerint sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistula képződés következménye. Azoknál a betegeknél, akiknél nekrotizáló fasciitis alakul ki az Avastin-kezelést végleg abba kell hagyni, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni.

Hypertensio (lásd 4.8 pont)

Az Avastin-nal kezelt betegek esetében a hypertensio incidenciájának növekedését észlelték. A klinikai biztonságossági adatok szerint a hypertensio incidenciája valószínűleg dózisfüggő. A már meglévő hypertensiot az Avastin-kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani. Az Avastin hatásáról nincs adat olyan betegek vonatkozásában, akiknek kontrollálatlan hypertensiojuk volt a kezelés megkezdésekor. Az ilyen betegek esetében ezért óvatosan kell elkezdni a terápiát. A kezelés során általában ajánlott a vérnyomást ellenőrizni.

A legtöbb esetben a hypertensiot megfelelően beállították az érintett beteg egyéni körülményeihez igazított standard antihypertensív kezelés alkalmazásával. Diuretikum alkalmazása nem ajánlott a hypertensio kezelésére azoknál a betegeknél, akik ciszplatin-alapú kemoterápiás kezelésében részesülnek. Az Avastin-kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha az orvosilag jelentős hypertensio nem állítható be megfelelően az antihypertensív terápiával, vagy ha a betegnél hypertensív krízis vagy hypertensív encephalopathia fejlődik ki.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)(lásd 4.8 pont)

Az Avastin-nal kezelt betegek kapcsán ritkán beszámoltak olyan jelek és tünetek kialakulásáról, amelyek a PRES-re, egy ritka neurológiai megbetegedésre utalnak, ami többek között a következő tünetekkel jelentkezhet: görcsök, fejfájás, megváltozott mentális státus, látászavar vagy corticalis vakság hypertensioval kísérve, vagy anélkül. A PRES diagnózisát agyi képalkotó eljárásokkal, lehetőleg mágneses rezonanciás képalkotó eljárással (MRI) meg kell erősíteni. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődik ki, a specifikus tüneteket, ezen belül a magas vérnyomást kezelni kell, az Avastin-kezelés abbahagyása mellett. Az Avastin-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Proteinuria (lásd 4.8 pont)

Avastin-kezelés során a proteinuria kialakulásának szempontjából fokozott kockázatnak vannak kitéve azok a betegek, akiknek az anamnézisében hypertensio szerepel. Vannak arra utaló adatok, hogy a proteinuria valamennyi fokozata (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAEv.3] proteinuria összefüggésben lehet az adag nagyságával. Ajánlott a proteinuria tesztcsíkos módszerrel történő monitorozása a terápia megkezdése előtt és a kezelés folyamán. Az Avastin-nal kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő 4. fokozatú proteinuria (nephrosis-szindróma). Azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis-szindróma alakul ki (NCI-CTCAE v3), a kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Artériás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

A klinikai vizsgálatokban az artériás thromboemboliás reakciók, így a cerebrovascularis események (cerebrovascular accidents, CVA-k), a tranzienis ischaemiás attackok (transient ischaemic attacks, TIA-k) és a myocardialis infarctusok (MI-k) incidenciája nagyobb arányú volt az Avastin-t és kemoterápiát kombinációban kapó betegek, mint a csak kemoterápiában részesülő betegek esetében.

Azoknál az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében artériás thromboembolia, diabetes szerepel vagy 65 évnél idősebbek, nagyobb a kockázata annak, hogy a terápia során artériás thromboemboliás reakciók alakuljanak ki. Ezeknél a betegeknél fokozott óvatossággal kell eljárni Avastin terápia során.

A kezelést véglegesen be kell fejezni azon betegek esetében, akiknél artériás thromboemboliás reakciók alakulnak ki.

Vénás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

Az Avastin-nal kezelt betegeknél fennállhat a vénás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a tüdőembóliát is.

Az Avastin, paklitaxel és ciszplatin kombinációval kezelt perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegeknél fokozódhat a vénás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata.

Az Avastin-kezelést meg kell szakítani életveszélyes (4. fokozatú) thromboemboliás reakciók, köztük tüdőembólia esetén (NCI-CTCAE v.3). Azokat a betegeket, akiknél 3. vagy alacsonyabb fokozatú thromboemboliás reakciók lépnek fel, szoros megfigyelés alatt kell tartani (NCI-CTCAE v.3).

Vérzések

Avastin-nal kezelt betegeknél fokozott a vérzés, különösen a tumorról összefüggő vérzés kockázata. Az Avastin-kezelést véglegesen abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiken 3. vagy 4. fokozatú vérzés alakul ki Avastin terápia során (NCI-CTCAE v.3) (lásd 4.8 pont).

A kezeletlen központi idegrendszeri metasztatizos betegeket rutinszerűen kizárták az Avastin-nal végzett klinikai vizsgálatokból képzelt eljárások vagy a panaszok és tünetek alapján. Ezért ilyen betegeknél a központi idegrendszeri vérzés kockázatát prospektíven nem értékelték a randomizált klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A központi idegrendszeri vérzések jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében a betegek állapotát monitorozni kell és az Avastin-kezelést abba kell hagyni koponyán belüli vérzések esetén.

Nincsenek adatok az Avastin biztonságossági profiljával kapcsolatosan veleszületett haemorrhagiás diathesisben, szerzett coagulopathiában szenvedő betegek, illetve olyan betegek esetében, akik teljes dózisú antikoaguláns kezelést kaptak thromboembóliájuk kezelésére az Avastin terápia megkezdése előtt, mert az ilyen betegek ki voltak zárva a klinikai vizsgálatokból. Ezért az ilyen betegek esetében óvatosságra van szükség a terápia megkezdése előtt. Azoknál a betegeknél viszont, akiknél vénás thrombosis alakult ki a terápia során, úgy tűnt, hogy nem fordult elő nagyobb arányban 3. vagy

magasabb fokozatú vérzés, ha teljes dózisu warfarint és Avastin-t kaptak egyidejuleg (NCI-CTCAE v.3).

Tüdővérzés/haemoptysis

Az Avastin-nal kezelt, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegeket veszélyeztetheti a súlyos, és egyes esetekben fatális kimenetelű tüdővérzés/haemoptysis. Azok a betegek, akiknél a közelmúltban tüdővérzés/haemoptysis alakult ki (> 2,5 ml piros vér), nem kaphatnak Avastin-kezelést.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. Az Avastin-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Pangásos szívelégtelenség (lásd 4.8 pont)

A klinikai vizsgálatok során a pangásos szívelégtelenségnek megfelelő reakciókat jelentettek. Az észlelt eltérések a balkamrai ejekciós frakció tünetmentes csökkenésétől a tünetekkel járó, kezelést vagy hospitalizációt igénylő pangásos szívelégtelenségig terjedtek. Óvatosan kell eljárni klinikailag jelentős cardiovascularis betegségekben, mint például meglévő koszorúér-betegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek Avastin-nal történő kezelése során.

A legtöbb beteg, akinél pangásos szívelégtelenség alakult ki, metasztatikus emlőkarinómában szenvedett, és előzőleg antraciklin-kezelést, a bal mellkasfalat érintő sugárkezelést kapott, vagy más, a pangásos szívelégtelenség kialakulását kiváltó egyéb kockázati tényezők voltak jelen náluk.

Az AVF3694g-vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik antraciklin-kezelést kaptak, de korábban nem részesültek antraciklin-kezelésben, a bármilyen fokozatú pangásos szívelégtelenség előfordulása nem volt gyakoribb az antraciklin+bevacizumab-csoportban, mint a csak antraciklinnel kezelt csoportban. A 3-as vagy magasabb fokozatú pangásos szívelégtelenség reakciók kissé gyakrabban voltak észlelhetők a kemoterápiával kombinált bevacizumabbal kezelt betegeknél, mint a csak kemoterápiával kezelt betegeknél. Ez megfelel a metasztatikus emlőkarinómában végzett egyéb vizsgálatokban részt vevő, egyidejű antraciklin-kezelésben nem részesülő betegeknél megfigyelt eredményeknek is (NCI-CTCAE v.3) (lásd 4.8 pont).

Neutropenia és fertőzések (lásd 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is), ill. anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték Avastin és egyes mielotoxikus kemoterápiás kezelése kombinációjával kezelt betegeknél, azokhoz képest, akiket csak kemoterápiával kezeltek. Ezt főleg platina- vagy taxán-alapú kezelésekkal kombinált alkalmazásnál tapasztalták, nem kissejtes tüdőkarinóma, metasztatikus emlőkarinóma kezelése során, illetve paklitaxellel és topotekánnal kombinált alkalmazás esetén perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karinóma kezelése során.

Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot)/infúzióval kapcsolatos reakciók (lásd 4.8 pont)

A betegeknél fennállhat az infúziós/túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot) kialakulásának kockázata. A betegek szoros megfigyelése javasolt a bevacizumab alkalmazása közben és azt követően, hasonlóan bármely más, terápiás célból adott, humanizált monoklonális antitestet tartalmazó infúzióhoz. Ha ilyen reakció fellép, az infúzió adagolását abba kell hagyni és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Rendszeres premedikáció nem indokolt.

Állkapocs osteonecrosis (lásd 4.8 pont)

Állkapocs osteonecrosis eseteket jelentettek Avastin-nal kezelt daganatos betegeknél, akiknek többsége korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést kapott, amivel összefüggésben az állkapocs osteonecrosis azonosított kockázat. Óvatosan kell eljárni az Avastin és intravénás biszfoszfonátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazásánál.

Az invazív fogászati beavatkozások további kockázati tényezőnek számítanak. Az Avastin-kezelés elkezdése előtt fogászati vizsgálat és megfelelő megelőző fogászati beavatkozás elvégzése megfontolandó. Azok a betegek, akik korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést is kaptak/kapnak, lehetőség szerint kerüljék az invazív fogászati beavatkozást.

Intravitrealis alkalmazás

Az Avastin-t nem intravitrealis alkalmazásra tervezték.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Súlyos szemészeti nemkívánatos események egyedi és csoportos eseteit is jelentették az Avastin nem jóváhagyott intravitrealis alkalmazását követően, melyet a daganatos betegek intravénás kezelésére jóváhagyott injekciós üvegekből készítettek el. Ezen események közé tartozik a fertőzőes endophthalmitis, intraocularis gyulladás, úgy mint steril endophthalmitis, uveitis és vitritis, retinaválás, a retina pigmenthámjának szakadása, megnövekedett intraocularis nyomás, intraocularis vérzés, úgy mint üvegtest-bevérzés vagy retinális vérzés, kötőhártyavérzés. Ezek közül egyes reakciók különböző fokú látásvesztést, köztük állandó vakságot eredményeztek.

Szisztémás hatások intravitrealis alkalmazást követően

Intravitrealis anti-VEGF terápiát követően a keringő VEGF koncentrációjának csökkenését igazolták. A VEGF inhibitorok intravitrealis injekcióját követően szisztémás mellékhatás okat, például nem oculáris haemorrhagiát, artériás thromboemboliás reakciókat jelentettek.

Petefészkek elégtelenség/termékenység

Az Avastin károsíthatja a női fertilitást (lásd 4.6 és 4.8 pont). Ezért a termékenység megőrzésére irányuló módszerek alkalmazását a fogamzóképes korú nőkkel az Avastin-kezelés elkezdése előtt meg kell beszélni.

Fontos tájékoztatás az Avastin egyik összetevőjével kapcsolatban

A gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes szerek hatása a bevacizumab farmakokinetikájára

Egy populáció-farmakokinetikai analízis eredményei alapján kemoterápiával történő együttes alkalmazás során a bevacizumab farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős interakciót nem figyeltek meg. Nem volt sem sztatistikailag szignifikáns, sem klinikailag releváns különbség a bevacizumab clearance-ében olyan betegeknél, akik az Avastin-t monoterápiában kapták, azokhoz a betegekhez hasonlítva, akik az Avastin-t interferon alfa-2a-val, erlotinibbel vagy kemoterápiás szerrel (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaxel, kapecitabin, doxorubicin vagy ciszplatin/gemcitabin) kombinálva kapták.

A bevacizumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

A bevacizumabbal együtt alkalmazott interferon alfa-2a, erlotinib (és aktív metabolitja, az OSI-420) vagy a kemoterápiás szerek, mint például az irinotekán (és aktív metabolitja, az SN38), kapecitabin, oxaliplatin (a szabad-és teljes platina-mennyiség mérésével meghatározva) és ciszplatin farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős interakciót nem figyeltek meg. A bevacizumabnak a gemcitabin farmakokinetikájára kifejtett hatására vonatkozóan nem lehet következtetéseket levonni.

Bevacizumab és szunitinib-malát kombinációja

Két klinikai vizsgálatban, amelyben metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumab (10 mg/kg kéthetente) és szunitinib-malát (50 mg naponta) kombinációjával, 19 beteg közül 7 betegnél jelentettek mikroangiopátiás hemolitikus anaemiát (MAHA).

A MAHA egy hemolitikus rendellenesség, ami a vörösvértestek fragmentációjával, anaemiával és thrombocytopeniával járhat. Ezen kívül hypertensiot (hypertensiv krízist is beleértve), kreatininszint-emelkedést és neurológiai tüneteket is megfigyeltek néhány betegnél. A bevacizumab és szunitinib-malát alkalmazásának megszakítása után minden tünet megszűnt (lásd Hypertensio, Proteinuria, PRES a 4.4. pontban).

Kombináció platina- vagy taxán-alapú kezelésekkel (lásd 4.4 és 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is), ill. anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték főleg platina- vagy taxán-alapú terápiákkal kezelt betegeknél, nem kissejtes tüdőkarcinóma és metasztatikus emlőkarcinóma kezelése során.

Radioterápia

Az Avastin és a radioterápia együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

EGFR monoklonális antitestek bevacizumab-tartalmú kemoterápiás sémákkal kombinálva

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az EGFR monoklonális antitesteket bevacizumab-tartalmú kemoterápiával nem szabad együttadni a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma kezelésére. A metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegekkel végzett randomizált fázis III vizsgálatok, a PACCE és a CAIRO-2 eredményei szerint az anti-EGFR monoklonális antitest panitumumab, illetve cetuximab együttes alkalmazása bevacizumab plusz kemoterápia kombinációjával rövidebb progressziómentes túléléshez és/vagy teljes túléléshez, és megnövekedett toxicitáshoz vezet a bevacizumab plusz kemoterápia kombináció önmagában történő alkalmazásához képest.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt (és még 6 hónapig a kezelést követően).

Terhesség

Az Avastin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek klinikai vizsgálati adatok. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást, köztük fejlődési rendellenességet mutattak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy az IgG átjut a placentán, ezért feltételezhető, hogy az Avastin gátolja az angiogenezist a magzatban, és így a terhesség alatt alkalmazva vélhetően súlyos születési rendellenességet okoz. A forgalombahozatal után magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nők esetében (lásd 4.8 pont). Az Avastin a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bevacizumab kiválasztódik-e az anyatejbe. Minthogy az anyai IgG átjut az anyatejbe és a bevacizumab károsan befolyásolhatja a magzat növekedését és fejlődését (lásd 5.3 pont), a szoptatást a terápia alatt abba kell hagyni és az utolsó Avastin adag beadása után még legalább hat hónapig nem szabad szoptatni.

Termékenység

Állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a bevacizumab káros hatással lehet a női termékenységre (lásd 5.3 pont). Egy fázis III, vastagbélkarcinómás betegek adjuváns kezelésére irányuló vizsgálatban, egy menopauza előtti nőknél végzett alvizsgálat azt mutatta, hogy az újonnan kialakuló petefészek elégtelenség incidenciája magasabb a bevacizumab-csoportban, mint a kontroll-csoportban. A bevacizumab-kezelés megszakítása után a petefészek működése a betegek többségénél helyreállt. A bevacizumab termékenységre gyakorolt hosszú távú hatásai nem ismertek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Avastin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor aluszékonyságot és syncope-t jelentettek az Avastin alkalmazása során (lásd 4.8 pont, 1. táblázat). Amennyiben a betegek olyan tüneteket tapasztalnak, melyek befolyásolják a látásukat, a koncentráció- vagy reakciókészségüket, a tünetek enyhüléséig nem tanácsos gépjárművet vezetniük vagy gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Avastin biztonságossági profilját több mint 5700 különböző malignus betegségben szenvedő beteg adatainak alapján állapították meg, akiket a klinikai vizsgálatokban elsősorban Avastin és kemoterápia kombinációjával kezeltek.

A legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:

- Gastrointestinalis perforatio (lásd 4.4 pont).
- Vérzés, beleértve a tüdővérzést/haemoptysist is, mely gyakrabban fordul elő nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).
- Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont).

Az összes klinikai vizsgálatot tekintetbe véve a leggyakoribb mellékhatások az Avastin-nal kezelt betegek esetében a következők voltak: hypertensio, fáradtság vagy asthenia, hasmenés és hasi fájdalom.

A klinikai biztonságossági adatok analízise szerint a hypertensio és a proteinuria előfordulása az Avastin terápia során valószínűleg dóziszfüggő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a részben felsorolt mellékhatások gyakoriságának osztályozása a következő gyakorisági kategóriák szerint történik: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 1. és 2. táblázat azokat a mellékhatásokat sorolja fel a MedDRA rendszer szerinti szervrendszerenkénti csoportosításban, amelyek összefüggtek az Avastin különböző kemoterápiás sémákkal kombinált alkalmazásával, többféle indikációban történt kezelés esetén.

Az 1. táblázat minden olyan mellékhatást tartalmaz gyakoriság alapján, amelyről megállapított az Avastin-nal fennálló ok-okozati kapcsolat az alábbiak alapján:

- a klinikai vizsgálatok karai között észlelt összehasonlító esetek (a kontroll karhoz képest legalább 10%-os különbséggel fordultak elő az NCI-CTCAE 1.-5. fokozatú reakciók, vagy a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséggel fordultak elő az NCI-CTCAE 3.-5. fokozatú reakciók),
- törzskönyvezés utáni biztonságossági vizsgálatok,
- spontán jelentések,
- epidemiológiai/beavatozással nem járó vagy obszervációs vizsgálatok,
- vagy egyedi mellékhatásbejelentések értékelése alapján.

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat tartalmazza gyakoriság alapján. A súlyos reakciók definíció alapján azok a nemkívánatos események, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséget mutatnak az NCI-CTCAE 3.-5. fokozatú reakciókban. A 2. táblázat azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja klinikailag jelentősnek vagy súlyosnak minősített.

A forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatásokat az 1. táblázat és a 2. táblázat is tartalmazza. Részletes információ ezekről a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatásokról a 3. táblázatban található.

A mellékhatások bármely indikációban észlelt legmagasabb incidenciának megfelelően kerültek be az alábbi táblázatok megfelelő gyakorisági kategóriába.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Néhány mellékhatás a kemoterápia során is gyakran észlelhető; azonban az Avastin súlyosbíthatja ezeket a reakciókat, amikor kemoterápiával kombinálják. Ilyenek például a pegilált liposzómás doxorubicin vagy kapecitabin mellett palmaris-plantaris erythrodysesthesia szindróma, a paklitaxel vagy oxaliplatin mellett perifériás szenzoros neuropathia, a paklitaxel mellett köröm betegségek vagy hajhullás, és az erlotinib mellett paronychia kialakulása.

1. táblázat: Mellékhatások gyakoriság alapján

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Sepsis, Abscessus ^{b,d} , Cellulitis, Fertőzés, Húgyúti fertőzések		Nekrotizáló fasciitis ^a		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, Leukopenia, Neutropenia ^b , Thrombocytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúzióval kapcsolatos reakciók ^{a,b,d}		Anafilaxiás sokk		
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia Hypomagnesemia Hyponatraemia	Dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropátia ^b , Dysarthria, Fejfájás, Dysgeusia	Cerebrovascularis történes, Syncope, Áluszékonyosság		Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ^{a,b} ^{.d}	Hyperszenzitív encephalopathia ^a	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szembetegség, Fokozott könnyezés					
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség ^{b,d} , Supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^{b,d} , Thromboembolia (vénás) ^{b,d}	Thromboembolia (artériás) ^{b,d} , Vérzés ^{b,d} , Mélyvénás trombózis				Renális thromboticus microangiopathia ^{a,b} Aneurysma és arteria-diccectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea, Rhinitis Epistaxis Köhögés	Tüdővérzés/ Haemoptysis ^{b,d} , Tüdő embólia, Hypoxia Dysphonia ^a				Pulmonalis hypertonia ^a , Nasalis septum perforatio ^a ,
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Rectalis vérzés Stomatitis, Obstipatio, Hasmenés Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom	Emésztőrendszeri perforáció ^{b,d} Bélperforáció, Ileus, Bélelzáródás, Recto-vaginalis fistulák ^{d,e} Emésztőrendszeri rendellenesség, Proctalgia				Emésztőrendszeri fekély ^a
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció ^{a,b}

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Sebgyógyulási szövődmények ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Száras bőr, Bőr elszíneződés	Palmaris-plantaris erythroaesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia Myalgia	Fistula ^{b,d} , Izomgyengeség, Hátfájás				Állkapocs osteonecrosis ^{a,b} Nem mandibularis osteonecrosis ^{a,f}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria ^{b,d}					
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Petefészek elégtelenség ^{b,c,d}	Kismencedei fájdalom				
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek ^{a,b}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Fáradtság, Láz, Fájdalom, Nyálkahártyagyulladás	Letargia				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Súlycsökkenés					

Klinikai vizsgálatokban az események feljegyzésekor az összes súlyossági fokozatú mellékhatás esetében és a 3.-5. súlyossági fokozatú mellékhatások esetében a betegeknél megfigyelt legmagasabb gyakoriság került jelentésre. Az adatok nincsenek a kezelések különböző időtartamára korrigálva.

^a További információkért nézze meg a 3. táblázatot „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások”.

^b Az elnevezések az események egy csoportját fejezik ki, amely inkább orvosi terminológia, nem pedig egyedülálló állapot vagy MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - Szabályozó Tevékenységek Orvosi Információs Szótára) által javasolt elnevezés. Az orvosi kifejezések ezen csoportjába tartozhatnak az azonos patofiziológiával rendelkező események (pl. artériás thromboemboliás reakciók, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranzienis ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

^c Az NSABP C-08 vizsgálat 295 betegénél elvégzett alvizsgálata alapján.

^d Kiegészítő információk az alábbiakban találhatóak a „További információk egyes kiválasztott súlyos mellékhatásokról” részben.

^e A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

^f Kizárólag gyermekek esetében figyelték meg.

2. táblázat: Súlyos mellékhatások gyakoriság alapján

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazita fertőzések		Sepsis, Cellulitis, Abscessus ^{a,b} , Fertőzés, Húgyúti fertőzések				Nekrotizáló fasciitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, Leukopenia, Neutropenia ^a , Thrombocytopenia	Anaemia, Lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúzióval kapcsolatos reakciók ^{a,b,c}		Anafilaxiás sokk		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dehidráció Hyponatraemia				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropátia ^a	Cerebrovascularis történes, Syncope, Áluszékonyosság, Fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ^{a,b,c} Hyperszenzitív encephalopathia ^c
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség ^{a,b} , Supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^{a,b}	Thromboembolia (artériás) ^{a,b} , Vérzés ^{a,b} , Thromboembolia (véna) ^{a,b} , Mélyvénás trombózis				Renális thromboticus microangiopathia ^{b,c} Aneurysma és arteria-diccectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdővérzés/ Haemoptysis ^{a,b} , Tüdő embólia, Epistaxis, Dyspnoe, Hypoxia				Pulmonalis hypertensio ^c , Nasalis septum perforatio ^c ,
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom	Bélperforáció, Ileus, Bélelzáródás, Recto-vaginalis fistulák ^{c,d} , Emésztőrendszeri rendellenesség, Stomatitis, Proctalgia				Gastrintestinalis perforatio ^{a,b} , Gastrointestinalis fekély ^c , Rectális vérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció ^{b,c}

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Sebgyógyulási szövődmények ^a , ^b , Palmaris-plantaris erythroaesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Fistula ^{a,b} , Myalgia, Arthralgia Izomgyengeség, Hátfájás				Állkapocs osteonecrosis ^{b,c}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria ^{a,b} ,				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Kismencedei fájdalom				Petefészek elégtelenség ^{a,b}
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek ^{a,c}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, Fáradtság,	Fájdalom, Letargia, Nyálkahártyagyulladás				

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat tartalmazza gyakoriság alapján. A súlyos reakciók definíció alapján azok a nemkívánatos események, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséget mutatnak az NCI-CTCAE 3.-5. fokozatú reakciókban. A 2. táblázat azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja klinikailag jelentősnek vagy súlyosnak minősített. Ezeket a klinikailag jelentősnek minősített mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, azonban az NCI-CTCAE 3.-5. fokozatú reakciók előfordulása a kontroll karhoz képest nem érte el a legalább 2%-os különbséget. A 2. táblázat tartalmazza a csak forgalomba hozatalt követően tapasztalt klinikailag jelentős mellékhatásokat is, ezért a gyakoriság és az NCI-CTCAE súlyossági fokozat nem ismert.

Ezeket a klinikailag jelentős mellékhatásokat a 2. táblázat „Gyakoriság nem ismert” oszlopa tartalmazza.

^a Az elnevezések az események egy csoportját fejezik ki, amely inkább orvosi terminológia, nem pedig egyedülálló állapot vagy MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities - Szabályozó Tevékenységek Orvosi Információs Szótára) által javasolt elnevezés. Az orvosi kifejezések ezen csoportjába tartozhatnak az azonos patofiziológiával rendelkező események (pl. artériás thromboemboliás reakciók, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranzienis ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

^b További információk lentebb, a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben található.

^c További információk a 3. táblázatban „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások” található.

^d A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása

Gastrointestinalis (GI) perforatio és fistulák (lásd 4.4 pont)

Avastin-kezelés esetén súlyos gastrointestinalis perforatiók fordultak elő.

A klinikai vizsgálatok során a gastrointestinalis perforatio kisebb mint 1%-os incidenciájáról számoltak be nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában, legfeljebb 1,3%-os incidenciáról a metasztatikus emlőkarcinómában, legfeljebb 2,0%-os incidenciáról a metasztatikus vesesejtes karcinómában vagy petefészek-karcinómában szenvedő betegeknél, valamint legfeljebb 2,7%-os incidenciáról (beleértve a gastrointestinalis fistulát és tályogot) metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél. Perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat (GOG-0240 vizsgálat) során a betegek 3,2%-ánál jelentettek gastrointestinalis perforatiókat (összes súlyossági fokozat). Ezen betegek mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült.

Ezen események megjelenési formája és súlyossága különböző volt, a natív hasi röntgenen látható szabad levegőtől kezdve, amely kezelés nélkül rendeződött, a végzetes kimenetelű, hasi abscessussal társuló intestinalis perforatioig változott. Néhány esetben alapbetegségként hasüregi gyulladás állt fenn, mely vagy gyomorfekély, tumor nekrozis, diverticulitis, vagy kemoterápia által okozott colitis következtében lépett fel.

Fatális kimenetelű volt a súlyos gastrointestinalis perforatiók közel egyharmada, ami az összes Avastin-nal kezelt beteg 0,2% - 1%-át jelenti.

Az Avastin-nal végzett klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis fistulákat (összes súlyossági fokozat) legfeljebb 2%-os incidenciával jelentettek metasztatikus vastagbél-, végbélkarcinómában és petefészek karcinómában szenvedő betegeknél, de kevésbé gyakran, más típusú daganatokkal bíró betegeknél is közöltek.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a GI-vaginalis fistulák incidenciája 8,3 % volt az Avastin-nal kezelt betegeknél, és 0,9 % a kontroll csoportba tartozó betegek esetében, ezeknek a betegeknek mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült. Az Avastin + kemoterápiával kezelt csoportban a GI-vaginalis fistulák előfordulása gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknél a korábban besugárzott területen belül újult ki a betegsége (16,7%), szemben azokkal a betegekkel, akik nem részesültek korábban sugárterápiában és/vagy a korábban besugárzott területen belül nem újult ki a betegségük (3,6%). A csak kemoterápiában részesülő kontroll csoportra vonatkozóan ugyanez az előfordulási gyakoriság 1,1% vs. 0,8% volt. Azoknál a betegeknél, akiknél GI-vaginalis fistula alakul ki, bélelzáródás is előfordulhat, és sebészi beavatkozás, valamint sztómán át történő tehermentesítés válhat szükségessé.

Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.4 pont)

Az Avastin alkalmazása súlyos fistulákkal, ezen belül halálos kimenetelű reakciókkal járt.

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-240) a nem gastrointestino-vaginalis, vesicalis vagy a női genitális traktussal kapcsolatos fistulák incidenciája 1,8 % volt az Avastin-nal kezelt betegeknél, és 1,4 % a kontroll csoportba tartozó betegek esetében.

Nem gyakran ($\geq 0,1\% - < 1\%$) a gastrointestinalis tractuson kívül kialakuló (pl. bronchopleuralis és biliaris) fistulákat ugyancsak megfigyeltek a különböző indikációkban. Fistulákat a forgalomba hozatalt követően is jelentettek.

A reakciókat az Avastin-kezelés alatt különböző időpontokban jelentették, melyek az Avastin-kezelés megkezdésétől számított 1 héttől egy évnél hosszabb időn túl is jelentkeztek. A reakciók nagy része a kezelés első 6 hónapjában fordult elő.

Sebgyógyulás (lásd 4.4 pont)

Mínt hogy az Avastin hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulást, azokat a betegeket, akiknek 28 napon belül nagy műtétjük volt, kizárták a fázis III klinikai vizsgálatokból.

A metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma klinikai vizsgálataiban nem fokozódott a posztoperatív vérzés vagy sebgyógyulási szövődmények kockázata olyan betegeknél, akik az Avastin-kezelés megkezdése előtt 28 - 60 nappal nagy műtéteken estek át. A nagy műtéteket követő 60 napon belül előforduló posztoperatív vérzés és sebgyógyulási szövődmények megnövekedett incidenciáját észlelték, ha a beteget a műtét idején Avastin-nal kezelték. Az incidencia 10% (4/40) és 20% (3/15) között változott.

Súlyos sebgyógyulási szövődményeket jelentettek, beleértve az anasztomózist érintő szövődményeket is, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Lokálisan recidiváló és metasztatikus emlőkarcinóma vizsgálatokban 3. – 5. fokozatú sebgyógyulási szövődményeket az Avastinnal kezelt betegek legfeljebb 1,1%-ánál figyeltek meg, míg a kontroll-karok esetén ez a betegek legfeljebb 0,9%-ánál fordult elő (NCI-CTCAE v.3).

Petefészek-karcinómában végzett klinikai vizsgálatokban 3.-5. fokozatú sebgyógyulási szövődményeket a bevacizumab-karon levő betegek legfeljebb 1,8%-ánál figyeltek meg, míg a kontroll-karon ez az arány 0,1% volt (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensio (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban, a JO25567 vizsgálat kivételével, az Avastint tartalmazó karokon a hypertensio (mindegyik fokozat) teljes incidenciája legfeljebb 42,1%, míg a kontroll csoportban legfeljebb 14% volt. Az NCI-CTC 3. és 4. fokozatú hypertensio teljes incidenciája az Avastin-nal kezelt betegek körében 0,4% - 17,9% között volt. 4. fokozatú hypertensio (hypertensiv krízis) az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 1,0%-ánál, míg a csak ugyanazzal a kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,2%-ánál fordult elő.

A JO25567 vizsgálatban, az EGFR aktiváló mutációjával együtt járó nem kisesejtű tüdőrákban szenvedő betegek esetében a hypertensio összes fokozatát az első vonalbeli kombinált Avastin- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 77,3%-ánál, míg a csak erlotinibbel kezelt betegek 14,3%-ánál figyelték meg. 3. fokozatú hypertensio a kombinált Avastin- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 60,0%-ánál, míg a csak erlotinib-kezelésben részesülő betegek 11,7%-ánál fordult elő. 4. és 5. fokozatú hypertensios esemény nem fordult elő.

A hypertensiót orális vérnyomáscsökkentőkkel pl. angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal, diuretikumokkal és kalciumcsatorna blokkolókkal általában megfelelően lehetett beállítani. Emiatt ritkán került sor az Avastin-kezelés megszakítására vagy hospitalizációra.

Hypertensiv encephalopathia nagyon ritka eseteiről számoltak be, melyek némelyike végzetes volt.

Az Avastin-kezelés miatt fellépő hypertensio veszélye nem állt összefüggésben a beteg terápia kezdetén mért kiindulási értékeivel, az alapbetegséggel vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiával.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont)

Az Avastin-nal kezelt betegek esetében ritkán olyan jelek és tünetek kialakulását jelentették, amelyek megegyeznek egy ritka neurológiai betegség, a PRES tüneteivel. Jeletkezhettek görcsök, fejfájás, megváltozott mentális állapot, látási zavarok vagy kortikális vakság, társuló magas vérnyomással vagy anélkül. A PRES klinikai megjelenése gyakran nem specifikus, ezért a PRES diagnózis agyi képalkotó eljárással, elősorban MRI vizsgálattal való megerősítést igényel.

Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődött ki, a tünetek korai felismerése és megfelelő specifikus kezelése pl. a hipertónia kontrollja (amennyiben súlyos nem kontrollált hipertóniával társul), valamint egyidejű bevacizumab terápia megszakítása javasolt. A tünetek rendszerint megszűnnek vagy javulnak a kezelés megszakítása után néhány napon belül, azonban néhány beteg neurológiai maradványtüneteket tapasztalt. Az Avastin-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Klinikai vizsgálatok körében 8 PRES esetet jelentettek. A nyolcból kettő esetben nem történt radiológiai megerősítés MRI vizsgálat által.

Proteinuria (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban proteinuriát az Avastin-nal kezelt betegek 0,7% - 54,7%-ánál jelentettek.

A proteinuria súlyossága a klinikailag tünetmentes, átmeneti, nyomokban észlelhető proteinuriától a nephrosis szindrómáig terjedt, túlnyomó többségük 1. fokozatú proteinuria volt (NCI-CTCAE v.3). 3. fokozatú proteinuriát a kezelt betegek legfeljebb 10,9%-ánál jelentettek. 4. fokozatú proteinuria (nephrosis szindróma) a kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál fordult elő. Az Avastin-kezelés megkezdése előtt javasolt a proteinuria vizsgálata. Ha a vizelet proteinszintje $\geq 2\text{g}/24\text{ óra}$ volt, akkor a legtöbb klinikai vizsgálatban az Avastin adását mindaddig felfüggesztették, amíg az vissza nem tért a $< 2\text{g}/24\text{ óra}$ szintre.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban, melyek mindegyik indikációs területre kiterjedtek az NCI-CTCAE v.3. – 5. fokozatú vérzések teljes incidenciája 0,4% és 6,9% közé esett az Avastin-nal kezelt betegeknél, míg a kemoterápiával kezelt kontroll-csoportban ez az érték legfeljebb 4,5% volt.

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3.–5. fokozatú vérzéseket jelentettek a kombinált Avastin-, paklitaxel- és topotekán-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 8,3%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 4,6%-ánál.

A klinikai vizsgálatokban észlelt vérzések reakciók elsősorban tumorról kapcsolatos vérzések (lásd alább) és kismértékű mucocutan vérzések (pl. orrvérzés) voltak.

Tumorról kapcsolatos vérzés (lásd 4.4 pont)

A vizsgálatokban nagyfokú vagy masszív tüdővérzést/haemoptysist elsősorban nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegekkkel végzett vizsgálatokban figyeltek meg. Kockázati tényezők lehetnek a laphámsejtes hisztológia, a reumaellenes/gyulladáscsökkentő szerekkel történő kezelés, az antikoaguláns kezelés, a korábbi sugárkezelés, az Avastin-terápia, atherosclerosis az anamnézisben, a tumor centrális lokalizációja és a tumorok kavitációja a terápia előtt vagy alatt. A tényezők közül csak az Avastin-terápia és a laphámsejtes hisztológia mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a vérzéssel. Azokat a nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeket, akiknél ismert volt, hogy hisztológiájuk laphámsejtes vagy kevert, de túlnyomóan laphámsejtes, kizárták a további fázis III vizsgálatokból, míg azok a betegek, akiknél a tumor hisztológiája ismeretlen volt, részt vettek a vizsgálatban.

Nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél, kizárva a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú betegeket, a különböző fokozatú reakciók gyakorisága legfeljebb 9,3% volt az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, a csak kemoterápiával kezelt betegeknél észlelt legfeljebb 5%-kal szemben. 3. – 5. fokozatú reakciókat az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 2,3%-ánál, míg a csak kemoterápiás kezelésben részesülő csoportban a betegek kevesebb mint 1%-ánál figyeltek meg (NCI-CTCAE v.3). A nagyfokú vagy masszív tüdővérzés/haemoptysis hirtelen lép fel és a súlyos tüdővérzések legfeljebb kétharmada halálos kimenetelű volt.

Emésztőrendszeri vérzéseket, beleértve a végbélvérzést és a melaenát, jelentettek vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknek, és ezeket a tumorról összefüggő vérzéseknek tekintették.

Tumorról kapcsolatos vérzést ritkán más típusú és elhelyezkedésű tumorok esetén is megfigyeltek, így pl. központi idegrendszerben (CNS) fellépő vérzést a CNS metasztázisos (lásd 4.4 pont) betegeknek.

A központi idegrendszeri vérzés előfordulásának gyakoriságát kezeletlen CNS metasztázisos betegeknek prospektíven nem értékelték randomizált klinikai vizsgálatokban. Különböző típusú tumorokban szenvedő betegeken végzett, 13 lezárt, randomizált vizsgálat adatain alapuló feltáró retrospektív analízis szerint, 91 bevacizumabbal kezelt agyi metasztázisos beteg közül 3 betegnél (3,3%) tapasztaltak CNS vérzést (mind 4. fokozatú), szemben a 96 bevacizumabbal nem kezelt beteg közül tapasztalt egy (1%) esettel (5. fokozatú). Két további vizsgálatban, amelyben már kezelt agyi metasztázisos betegeket vizsgáltak (kb 800 beteg részvételével), az interim biztonságossági analízis idejéig a 83 bevacizumabbal kezelt beteg közül 1 esetben (1,2%) jelentettek 2. fokozatú CNS vérzést (NCI-CTCAE v.3).

Az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve mucocutan vérzés az Avastin-nal kezelt betegek legfeljebb 50%-ánál fordult elő. Ezek közül a leggyakrabban előforduló vérzés a NCI-CTCAE v.3 1. fokozatú orrvérzés volt, mely 5 percnél rövidebb ideg tartott, orvosi beavatkozás nélkül megszűnt és nem volt szükség az Avastin-kezelés semmiféle változtatására. A klinikai biztonságossági adatok alapján az enyhe mucocutan vérzés (pl. orrvérzés) incidenciája dóziszfüggő lehet.

Előfordultak kevésbé gyakori, más helyen fellépő, kistokú mucocutan vérzéses reakciók is, pl. gingiva vérzés vagy vaginális vérzés.

Thromboembolia (lásd 4.4 pont)

Artériás thromboembolia: Az artériás thromboemboliás reakciók incidenciájának emelkedését észlelték az Avastin-nal kezelt betegeknek minden indikációban, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranzien ischaemiás attackokat, és egyéb artériás thromboemboliás reakciókat.

A klinikai vizsgálatokban az artériás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája legfeljebb 3,8% az Avastin-t tartalmazó karokon, míg legfeljebb 2,1% volt a kemoterápiás kontroll-karokon. Halálos kimenetelű eseteket az Avastin-nal kezelt betegek 0,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek. Cerebrovasculáris eseményeket (beleértve a tranzien ischaemiás attackokat) az Avastin-nal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 2,7%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,5%-ánál jelentettek. Myocardialis infarctust az Avastin-nal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,7%-ánál jelentettek.

Az AVF2192g klinikai vizsgálatba, amelyben az Avastin-t 5-fluorouracil/folinsavval kombinálva vizsgálták, olyan metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeket vontak be, akiknél irinotekán-kezelés nem volt alkalmazható. Ebben a vizsgálatban artériás thromboemboliás reakciókat figyeltek meg az Avastin-nal kezelt betegek 11%-ánál (11/100), míg a kemoterápiával kezelt kontroll-csoportban a betegek 5,8%-ánál (6/104).

Vénás thromboembolia: A klinikai vizsgálatokban a vénás thromboemboliás reakciók incidenciája az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban és a csak kemoterápiával kezelt kontroll-csoportban hasonló volt. A vénás thromboemboliás reakciók között mélyvénás thrombosis, tüdőembólia és thrombophlebitis fordult elő.

A vénás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája 2,8% - 17,3% között volt az Avastin-nal kezelt betegeknek, míg 3,2% - 15,6% között volt a kontroll-karoknál az összes indikációra kiterjedő klinikai vizsgálatokban.

3–5. súlyossági fokozatú (NCI-CTCAE v.3) vénás thromboemboliás reakciókat a kemoterápiával és bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 7,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 4,9%-ánál jelentettek (az összes indikációban, kivéve a perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómát).

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3.–5. fokozatú vénás thromboemboliát jelentettek a kombinált Avastin-, paklitaxel- és ciszplatin-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 15,6%-ánál, míg a paklitaxellel és ciszplattinnal kezelt betegek legfeljebb 7,0%-ánál

Azoknál a betegeknél, akiknél vénás thromboemboliás reakció fordult elő, nagyobb lehet az ismételt kialakulás kockázata, ha Avastin-nal kombinált kemoterápiás kezelésben részesülnek, mintha csak kemoterápiát kapnak.

Pangásos szívelégtelenség

Az Avastin-nal végzett klinikai vizsgálatokban pangásos szívelégtelenséget minden eddig vizsgált tumor esetében megfigyeltek, de elsősorban a metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél fordult elő. Négy fázis III vizsgálatban (AVF2119g, E2100, BO17708 és AVF3694g) metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél 3. vagy magasabb fokozatú (NCI-CTCAE v.3) pangásos szívelégtelenséget az Avastin és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 3,5%-ánál jelentettek, szemben a kontroll-karon észlelt legfeljebb 0,9%-kal. Az AVF3694g-vizsgálatban az antraciklinnel és bevacizumabbal kezelt betegeknél a 3. vagy magasabb fokozatú pangásos szívelégtelenség incidenciája a megfelelő bevacizumab- és kontroll-karokon hasonló volt a más, metasztatikus emlőkarcinómában végzett vizsgálatokban észleltekhöz: 2,9% az antraciklin + bevacizumab-karon és 0% az antraciklin + placebo-karon. Emellett az AVF3694g-vizsgálatban a bármilyen fokozatú pangásos szívelégtelenség incidenciája hasonló volt az antraciklin + Avastin-karon (6,2%) és az antraciklin + placebo-karon (6,0%).

A legtöbb olyan betegnél, akiknél a metasztatikus emlőkarcinóma vizsgálatok során pangásos szívelégtelenség alakult ki, megfelelő orvosi kezelés után a tünetek és/vagy a balkamrai működés javult.

Az Avastin-nal végzett legtöbb klinikai vizsgálatban a terápia megkezdésekor NYHA (New York Heart Association) II-IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek ki voltak zárva a vizsgálatból, ezért a pangásos szívelégtelenség kockázatára vonatkozóan nincs adat ebben a populációban.

A korábbi antraciklin-expozíció és/vagy a mellkasfal előzetes besugárzása, mint lehetséges kockázati tényező szerepelhet a pangásos szívelégtelenség kifejlődése szempontjából.

A pangásos szívelégtelenség megnövekedett incidenciáját figyelték meg egy klinikai vizsgálatban, amelyben diffúz, nagy B-sejtes lymphómában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumabbal és 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózisú doxorubicinnel. Ebben a fázis III klinikai vizsgálatban a rituximab/ciklofoszamid/doxorubicin/vinkrisztin/prednizon (R-CHOP) plusz bevacizumab kezelést hasonlították össze a bevacizumab nélküli R-CHOP kezeléssel. Míg a pangásos szívelégtelenség incidenciája mindkét karon a doxorubicin terápiánál korábban megfigyelt érték felett volt, ez a ráta magasabb volt az R-CHOP plusz bevacizumab-karon. Ezen eredmények alapján a megfelelő kardiális vizsgálómódszerekkel végzett szoros klinikai megfigyelés megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív doxorubicin dózist kaptak bevacizumabbal kombinálva.

Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot)/ infúzióval kapcsolatos reakciók (lásd 4.4 pont és A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok c. részt alább)

Néhány klinikai vizsgálatban anafilaxiás és anafilaktoid-típusú reakciókat gyakrabban jelentettek azoknál a betegeknél, akik az Avastin-t kemoterápiával kombinálva kapták, azokhoz a betegekhez képest, akiknél a kemoterápiát önmagában alkalmazták. Ezen reakciók incidenciája néhány Avastin-nal végzett klinikai vizsgálatban gyakori (maximum 5% a bevacizumabbal kezelt betegeknél).

Fertőzések

Egy perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3.–5. fokozatú fertőzéseket jelentettek a kombinált Avastin-, paklitaxel- és topotekán-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 24%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 13%-ánál.

Petefészek elégtelenség/termékenység (lásd 4.4 és 4.6 pont)

Az NSABP C-08 fázis III vizsgálatban, ahol az Avastin-t a vastagbélkarcinómában szenvedő betegek adjuváns kezelésére alkalmazták, az újonnan kialakuló –3 vagy több hónapig tartó amenorrhoea, ≥ 30 mIU/ml FSH-szint és negatív szérumban β -HCG terhességi teszt alapján meghatározott – petefészek elégtelenség incidenciáját 295 menopausa előtti nőnél értékelték. Újonnan kialakuló petefészek elégtelenséget az mFOLFOX-6 csoportban a betegek 2,6%-ánál jelentettek, szemben az mFOLFOX-6 + bevacizumab csoportban észlelt 39%-kal. A bevacizumab-kezelés megszakítása után az értékelt nők 86,2%-ánál a petefészek működés helyreállt. A bevacizumab-kezelés termékenységre gyakorolt hosszútávú hatásai nem ismertek.

Laboratóriumi eltérések

Az Avastin-kezelés csökkent neutrophilszámot, csökkent fehérvérsejtszámot és a vizeletben fehérje ürítést okozhat.

A klinikai vizsgálatokat tekintetbe véve a következő 3. és 4. fokozatú (NCI-CTCAE v.3) laboratóriumi eltérések jelentek meg az Avastin-nal kezelt betegeknél a megfelelő kontroll-csoportokhoz viszonyított legalább 2%-os különbséggel: hyperglykaemia, csökkent hemoglobin, hypokalaemia, hyponatraemia, csökkent fehérvérsejtszám, megnövekedett nemzetközi normalizált arány (INR).

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérumban kreatininszint proteinúriával együttjáró, vagy anélkül tapasztalható átmeneti emelkedése (a kiindulási érték 1,5-1,9-szeres tartományában) az Avastin alkalmazásához köthető. Az Avastin-nal kezelt betegeknél megfigyelt emelkedett szérumban kreatininszint nem járt együtt a veseelégtelenség klinikai manifesztációjának magasabb incidenciájával.

Más különleges betegcsoportok

Idős betegek

A randomizált klinikai vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy az Avastin-kezelésben részesülő 65 év feletti betegeknél nő az artériás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a cerebrovasculáris eseményeket (CVA-k), a tranziens ischaemiás attackokat, (TIA-k) és a myocardialis infarctusokat (MI-k). A 65 évesnél idősebb, Avastin-nal kezelt betegeknél - a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest - gyakrabban előforduló reakciók a következők voltak: 3. – 4. fokozatú leukopenia és thrombocytopenia (NCI-CTCAE v.3), a neutropenia minden fokozata, hasmenés, hányinger, fejfájás és fáradtság (lásd 4.4 és 4.8 pont a Thromboembolia címszó alatt). Egy klinikai vizsgálatban a ≥ 3 fokozatú hipertónia előfordulása kétszer olyan magas volt a 65 éven felüli korosztályban, mint a fiatalabb korcsoportban (<65 év). Egy platina-rezisztens kiújult petefészek karcinómában szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban alopeciát, nyálkahártya gyulladást, perifériás szenzoros neuropathiát, proteinuriát és hypertóniát is jelentettek, és a megjelenésük legalább 5%-kal magasabb volt a KT+BV karon bevacizumabbal kezelt ≥ 65 éves betegek körében, szemben a bevacizumabbal kezelt <65 éves betegek csoportjával.

Az Avastin-nal kezelt 65 év feletti betegeknél az egyéb reakciók, köztük a gastrointestinalis perforatio, a sebgyógyulási szövődmények, a pangásos szívelégtelenség és a vérzés incidenciájának növekedését nem észlelték a 65 évesekhez vagy ennél fiatalabbakhoz képest.

Gyermekek és serdülők

Az Avastin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A BO25041 klinikai vizsgálatban az Avastin-t újonnan diagnosztizált supratentorialis, infratentorialis, cerebellaris, peduncularis „high-grade” gliómában szenvedő gyermekek esetében műtétet követő sugárkezelés és egyidejűleg alkalmazott temozolomid mellett adva a biztonságossági profil hasonló volt az egyéb daganattípusok esetén Avastin-nal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

A BO20924 klinikai vizsgálatban az Avastin metasztatikus rhabdomyosarcomában és nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában standard kezeléssel történő együtt alkalmazása során a biztonságossági profil az Avastin-nal kezelt gyermekek esetében hasonló volt az Avastin-nal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

Az Avastin alkalmazása 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem engedélyezett. A szakirodalmi beszámolók alapján nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg 18 évesnél fiatalabb, Avastin-nal kezelt betegeknél.

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

3. táblázat A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások (gyakoriság*)
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	Nekrotizáló fasciitis, rendszerint a sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistula képződés (ritka) következménye (lásd még 4.4 pont).
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	Túlérzékenységi reakciók és infúzióval kapcsolatos reakciók (gyakori); a következő lehetséges kísérő tünetekkel: dyspnoe/légzési nehézség, kipirulás/vörösség/kiütés, hypotensio vagy hypertensio, csökkent oxigén szaturáció, mellkasi fájdalom, izommerevség és hányinger/hányás (lásd még a 4.4 pontban és a <i>Túlérzékenységi reakciók / infúzióval kapcsolatos reakciók</i> részben fent). Anafilaxiás sokk (ritka) (lásd még 4.4 pont).
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hypertensiv encephalopathia (nagyon ritka) (lásd még a 4.4 pontban, valamint <i>Hypertensio</i> a 4.8 pontban) Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (ritka) (lásd még 4.4 pont)
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Renális thrombotikus mikroangiopátia, ami klinikailag proteinuriaként nyilvánulhat meg (nem ismert) szunitinibbel történő együttes alkalmazáskor vagy anélkül. További információt a proteinuriáról lásd a 4.4 pontban, és a <i>Proteinuria</i> című részt a 4.8 pontban.
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Orrsövény perforáció (nem ismert) Pulmonális hypertensio (nem ismert) Dysphonia (gyakori)
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Emésztőrendszeri fekély (nem ismert)
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	Epehólyag perforáció (nem ismert)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	Állkapocs osteonecrosis (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) eseteket jelentettek Avastin-nal kezelt betegeknél, melyek többsége olyan betegnél jelentkezett, akinél az állkapocs osteonecrosis kockázati tényezői fennálltak, különös tekintettel az intravénás. biszfoszfonát-kezelésre és/vagy a kórtörténetben invazív fogászati beavatkozásokat igénylő fogászati betegségekre (lásd még 4.4 pontban). Nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg Avastin-nal kezelt gyermekeknél (lásd 4.8 pont, Gyermekek)
<i>Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek</i>	Magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nőknél (lásd 4.6 pont)

* a megadott gyakoriság klinikai vizsgálati adatokból származik

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legnagyobb humán adag, melyet vizsgáltak (20 mg/ttkg intravénásan 2 hetente) súlyos migrént váltott ki több betegnél.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláns szerek, daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC kód: L01F G01

Hatásmechanizmus

A bevacizumab kötődik a vascularis endothelialis növekedési faktorhoz (VEGF, vascular endothelial growth factor), a vasculogenesis és az angiogenesis legfontosabb tényezőjéhez, és ezáltal gátolja a VEGF kötődését receptoraihoz, az Flt-1-hez (VEGFR-1) és a KDR-hez (VEGFR-2) az endothelialis sejtek felszínén. A VEGF biológiai aktivitásának semlegesítése csökkenti a tumor vascularizációját, normalizálja a tumor megmaradó érrendszerét és gátolja a tumor új érrendszerének kialakulását, ezáltal gátolja a tumor növekedését.

Farmakodinámiás hatások

A bevacizumabot, vagy ennek eredeti egér-antitestjét adva rák xenotranszplantátum modellekhez meztelen egéren, kiterjedt tumorellenes hatást észleltek a humán tumorokon, beleértve a colon, az emlő, a pancreas és a prostata tumorokat. A metasztázis progressziója megállt és csökkent a microvascularis permeabilitás.

Klinikai hatásosság

Metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinóma

Az ajánlott adagolás (5 mg/ttkg, 2 hetente) biztonságosságát és hatásosságát metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában vizsgálták, három randomizált, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, fluoropirimidin alapú, elsővonalbeli kemoterápiával kombinálva. Az Avastin-t két különböző kemoterápiás kezeléssel kombinálták:

- AVF2107g: ciklusonként hetente irinotekán/bolus 5-fluorouracil/folinsav (IFL) kezelés összesen 4 hétig 6-hetes ciklusokban (Saltz kezelési séma).
- AVF0780g: ciklusonként kombinációban bolus 5-fluorouracil/folinsav (5-FU/FA), melyet összesen 6 hétig adtak 8-hetes ciklusokban (Roswell Park kezelési séma).
- AVF2192g: ciklusonként kombinációban bolus 5-FU/FA összesen 6 hétig 8 hetes ciklusokban (Roswell Park kezelési séma) olyan betegekben, akik nem voltak optimális jelöltek az elsővonalbeli irinotekán-kezelésre.

További három vizsgálatot végeztek bevacizumabbal a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegekkel: elsővonalbeli (NO16966), és másodvonalbeli, előzőleg bevacizumab-kezelésben nem részesültek (E3200) és másodvonalbeli, korábban bevacizumab-kezelésben részesültek betegségük első vonalbeli progresszóját követően (ML18147). Ezekben a vizsgálatokban a bevacizumab kombinálva FOLFOX-4-gyel (5FU/ leukovorin /oxaliplatin), XELOX-szal (kapecitabin/oxaliplatin) és fluoropirimidinnel/iriotekánnal és fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal a következő adagolási sémákban került beadásra:

- NO16966: 7,5 mg/ttkg Avastin 3 hetente szájon át adott kapecitabinnal és intravénás oxaliplatinnal (XELOX) kombinálva, vagy 5 mg/ttkg Avastin 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követ.
- E3200: 10 mg/ttkg Avastin 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követ bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél.
- ML18147: 5,0 mg/ttkg Avastin 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg Avastin 3 hetente fluoropirimidinnel/iriotekánnal vagy fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal kombinálva olyan betegeknél, ahol az elsővonalbeli bevacizumab-kezelést követően a betegség progressziója következett be. Irinotekán- vagy oxaliplatin tartalmú kezelésre váltottak az oxaliplatin vagy az irinotekán elsővonalbeli használatától függően.

AVF2107g

Ez egy fázis III, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos, klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin és IFL kombinációját értékelték a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma elsővonalbeli kezelésében. Nyolcszázötvenhárom beteg kapott random módon vagy IFL + placebo-kezelést (1. csoport) vagy IFL + Avastin (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. csoport) kezelést. Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + Avastin (3. csoport) kezelést kapott. A 3. csoportba való beválogatást az előzetes terveknek megfelelően abbahagyták, amikor az Avastin + IFL kombinációs kezelés biztonságossága megalapozottnak és elfogadhatónak bizonyult. Az összes kezelést a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagos életkor 59,4 év volt, a betegek 56,6%-ának volt 0 az ECOG (European Cooperative Group) teljesítmény státusa, 43%-ának 1 és 0,4%-ának 2. 15,5% kapott előzetesen radioterápiát és 28,4% kemoterápiát.

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági paraméter a teljes túlélés volt. Az IFL kiegészítése Avastinnal statisztikailag szignifikánsan növelte a teljes túlélést a progressziómentes túlélést és a teljes válaszarányt lásd 4. táblázat). Az előnyös klinikai hatást, melyet a teljes túléléssel értékelték, megfigyelték mindegyik, előre meghatározott jellemzőkkel rendelkező beteg alcsoportban, beleértve a kort, nemet, teljesítmény státust, a primer tumor helyét, az érintett szervek számát és a metasztatikus betegség időtartamát.

Az Avastin-nal kombinált IFL-kemoterápia hatásosságra vonatkozó eredményeit a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat Az AVF2107g-vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	AVF2107g	
	1. csoport IFL + placebo	2. csoport IFL + Avastin ^a
A betegek száma	411	402
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	15,6	20,3
95%-os CI	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Relatív hazard ^b	0,660 (p-érték = 0,00004)	
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	6,2	10,6
Relatív hazard	0,54 (p-érték < 0,0001)	
Teljes válaszarány		
Arány (%)	34,8	44,8
	(p-érték = 0,0036)	

^a 5 mg/ttkg 2 hetente

^b a kontroll csoporthoz viszonyítva

A 3. csoportba (5-FU/FA + Avastin) randomizált 110 beteg esetében ennek a karnak a megszüntetését megelőzően a medián teljes túlélés 18,3 hónap és a medián progressziómentes túlélés 8,8 hónap volt.

AVF2192g

Ez egy fázis II, randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin hatásosságát és biztonságosságát értékelték 5-FU/FA-val kombinálva, mint elsővonalbeli kezelést, olyan metasztatikus colorectalis daganatos betegek esetében, akik nem voltak optimális jelöltek elsővonalbeli irinotekán-kezelésre. Százöt beteget randomizáltak az 5-FU/FA + placebo-csoportba és 104 beteget az 5-FU/FA + Avastin (5 mg/ttkg 2 hetente) csoportba. A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az 5-FU/FA terápiát Avastin-nal (5 mg/ttkg 2 hetente) kiegészítve nőtt az objektív válaszarány, szignifikánsan megnyúlt a progressziómentes túlélési idő és a túlélés hosszabbodásának tendenciája volt megfigyelhető a csak 5-FU/FA kemoterápiához hasonlítva.

AVF0780g

Ez egy fázis II, randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin és 5-FU/FA kombinációt vizsgálták, mint a metasztatikus colorectalis karcinóma elsővonalbeli kezelését. A medián életkor 64 év volt. A betegek 19%-a kapott előzetesen kemoterápiát és 14% radioterápiát. Hetvenegy beteget randomizáltak kezeltek vagy bolus 5-FU/FA-val, vagy 5-FU/FA + Avastin-nal (5 mg/ttkg 2 hetente). Egy harmadik, 33 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + Avastin (10 mg/ttkg 2 hetente) kezelést kapott. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték. A vizsgálat elsődleges végpontja az objektív válaszarány és a progressziómentes túlélés volt. A 2 hetente 5 mg/ttkg Avastin hozzáadása az 5-FU/FA-kezeléshez nagyobb objektív válaszarányt, hosszabb progressziómentes túlélést és a túlélés hosszabbodásának tendenciáját eredményezte a csak 5-FU/FA kemoterápiához viszonyítva (lásd 5. táblázat). Ezek a hatásossági adatok összhangban vannak az AVF2107g-vizsgálat eredményeivel.

Az AVF0780g- és AVF2192g-vizsgálatokban az Avastin és 5-FU/FA kemoterápia kombinációjának hatásossági eredményeit mutatja a 5. táblázat.

5. táblázat Az AVF0780g- és AVF2192g-vizsgálat hatásossági eredményei

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Avastin ^a	5-FU/FA + Avastin ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + Avastin
A betegek száma	36	35	33	105	104
Teljes túlélés					
Medián idő (hónap)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95%-os CI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Relatív hazard ^c	-	0,52	1,01		0,79
p-érték		0,073	0,978		0,16
Progressziómentes Túlélés					
Medián idő (hónap)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Relatív hazard		0,44	0,69		0,5
p-érték	-	0,0049	0,217		0,0002
Teljes válaszarány					
Arány (százalék)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95%-os CI	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
p-érték		0,029	0,43		0,055
A válasz időtartama					
Medián idő (hónap)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25-75 percentil (hónap)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^a 5 mg/ttkg 2 hetente

^b 10 mg/ttkg 2 hetente

^c a kontroll-karhoz viszonyítva

NR= not reached (nem érte el)

NO16966

Ez egy III. fázisú, randomizált, kettős-vak (a bevacizumab tekintetében) klinikai vizsgálat volt, ami a 3 hetente alkalmazott, Avastin (7,5 mg/ttkg dózisban) és XELOX-kezelés (szájon át adott kapecitabin és intravénás oxaliplatin) kombinációját, illetve a 2 hetente alkalmazott, Avastin (5 mg/ttkg dózisban) és FOLFOX-4-kezelés (leukovorin, bolusban adott 5-fluorouracillal kombinálva, amit infúzióban adott 5-fluorouracil és intravénás oxaliplatin kombinációja követett) együttes alkalmazását vizsgálta. A vizsgálat két részből állt: egy kezdeti, nem vak, két-karú részből (I. rész), melyben a betegeket két különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX- és FOLFOX-4-csoport); ezt egy 2 × 2 faktoriális, négy-karú rész követte (II. rész), melyben a betegeket négy különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX és placebo, FOLFOX-4 és placebo, XELOX és Avastin, illetve FOLFOX-4 és Avastin). A II. részben a kezelési séma az Avastinra nézve kettős vak volt.

A vizsgálat II. részének mind a 4 vizsgálati karjába kb. 350 beteget randomizáltak.

6. táblázat Kezelési sémák a NO16966-vizsgálatban (mCRC)

	Kezelés	Kezdő adag	Séma
FOLFOX-4 vagy FOLFOX-4 + Avastin	Oxaliplatin	85 mg/m ² iv. 2 óra	Oxaliplatin az 1. napon Leukovorin az 1. és 2. napon 5-fluorouracil iv. bolus/infúzió, mindegyik az 1. és 2. napon
	Leukovorin	200 mg/m ² iv. 2 óra	
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² iv. bolus, majd 600 mg/m ² iv. 22 óra	
	Placebo vagy Avastin	5 mg/ttkg iv. 30-90 perc	1. nap, FOLFOX-4 adása előtt, 2 hetente
XELOX vagy XELOX+ Avastin	Oxaliplatin	130 mg/m ² iv. 2 óra	Oxaliplatin az 1. napon Kapecitabin szájon át naponta kétszer 2 héten át (utána 1 hét szünet)
	Kapecitabin	1000 mg/m ² szájon át naponta kétszer	
	Placebo vagy Avastin	7,5 mg/ttkg iv. 30-90 perc	1. nap, a XELOX adása előtt, 3 hetente
5-Fluorouracil: iv. bolus injekció közvetlenül a leukovorin után			

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a progressziómentes túlélés időtartama volt. Ebben a vizsgálatban két elsődleges cél volt: kimutatni, hogy a XELOX nem rosszabb, mint a FOLFOX-4, valamint, hogy az Avastin és a FOLFOX-4 vagy XELOX kombinált kemoterápia jobb, mint az adott kemoterápia önmagában. Mindkét elsődleges cél teljesült:

- A progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében a megfelelő protokoll szerinti betegpopulációra vonatkozó általános összehasonlításban igazolták, hogy a XELOX-tartalmú karok nem voltak rosszabbak, mint a FOLFOX-4-et tartalmazó karok.
- A progressziómentes túlélés tekintetében az Avastin-tartalmú karok eredményei jobbnak bizonyultak, mint a csak kemoterápiával kezelt csoportoké a beválasztás szerinti populációra (ITT) vonatkozó általános összehasonlításban (7. táblázat).

A progressziómentes túlélésre vonatkozó másodlagos analízisek a kezelés alatt adott terápiás válaszok értékelése alapján megerősítették az Avastin-nal kezelt betegeknél tapasztalt szignifikánsan jobb klinikai eredményeket (az analíziseket lásd a 7. táblázatban) az összevont analízisben tapasztalt, statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeknek megfelelően.

7. táblázat A legfontosabb hatásossági eredmények a „jobb mint” analízisben (beválasztás szerinti populáció, NO16966-vizsgálat)

Végpont (hónapok)	FOLFOX-4 vagy XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 vagy XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-érték
Elsődleges végpont			
Medián progressziómentes túlélés (PFS)**	8,0	9,4	0,0023
Relatív hazard (97,5%-os CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Másodlagos végpontok			
Medián PFS (kezelés alatt)**	7,9	10,4	<0,0001
Relatív hazard (97,5%-os CI)	0,63 (0,52-0,75)		
Teljes válaszarány (Vizsgáló értékelése)**	49,2%	46,5%	
Medián teljes túlélés*	19,9	21,2	0,0769
Relatív hazard (97,5%-os CI)	0,89 (0,76-1,03)		

* Teljes túlélés analízis a 2007. január 31-i klinikai zárópontnál

** Elsődleges analízis a 2006. január 31-i klinikai zárópontnál

^a a kontroll-karhoz viszonyítva

A FOLFOX-szal kezelt alcsoportban a medián PFS 8,6 hónap volt a placebóval és 9,4 hónap a bevacizumabbal kezelt betegek esetében, HR=0,89, 97,5%-os CI = [0,73; 1,08]; p-érték = 0,1871, míg az ennek megfelelő eredmények a XELOX-szal kezelt alcsoportban 7,4 illetve 9,3 hónap, HR = 0,77, 97,5%-os CI = [0,63 ; 0,94]; p-érték = 0,0026 voltak.

A medián teljes túlélés 20,3 hónap volt a placebóval és 21,2 hónap a bevacizumabbal kezelt betegek esetében a FOLFOX-szal kezelt alcsoportban, HR = 0,94, 97,5%-os CI=[0,75 ; 1,16]; p-érték = 0,4937, míg az ennek megfelelő eredmények a XELOX-szal kezelt alcsoportban 19,2 illetve 21,4 hónap, HR = 0,84, 97,5%-os CI = [0,68 ; 1,04]; p-érték = 0,0698 voltak.

ECOG E3200

Ez egy III. fázisú randomizált, aktív-kontrollos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a 2 hetente 10 mg/ttkg dózisban adott Avastin-t értékelték leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit 5-fluorouracil infúzió intravénás oxaliplatinnal (FOLFOX-4) követ, olyan előrehaladott colorectalis daganatos betegségben szenvedő betegeknél, akiket előzőleg már kezeltek (második vonal). A kemoterápiás karokon a FOLFOX-4-kezelés a NO16966-vizsgálatra vonatkozó, az 6. táblázatban feltüntetett adagokban és kezelési séma szerint történt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a teljes túlélés volt, a randomizálástól a bármely okból bekövetkező halálozásig számítva. Összesen 829 beteget randomizáltak (292 FOLFOX-4, 293 Avastin + FOLFOX-4 és 244 Avastin monoterápia). A FOLFOX-4 kiegészítése Avastin-nal statisztikailag szignifikánsan növelte a túlélést. A progressziómentes túlélés és az objektív válaszarány tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak (lásd 8. táblázat).

8. táblázat Az E3200-vizsgálat hatásossági eredményei

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Avastin ^a
Betegek száma	292	293
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	10,8	13,0
95%-os CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Relatív házárdb	0,751 (p-érték = 0,0012)	
Progresszió mentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,5	7,5
Relatív házárdb	0,518 (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Arány	8,6%	22,2%
	(p-érték < 0,0001)	

a 10 mg/ttkg 2 hetente

b a kontroll-karhoz viszonyítva

A teljes túlélés időtartamában nem figyeltek meg szignifikáns különbséget az Avastin monoterápiás kezelésben és a FOLFOX-4-kezelésben részesülő betegek között. A progressziómentes túlélés és az objektív válaszarány rosszabb volt az Avastin monoterápiával kezelt karon a FOLFOX-4-gyel kezelt karhoz képest.

ML18147

Ez egy III. fázisú randomizált, aktív kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben a 2 hetente 5,0 mg/ttkg vagy 3 hetente 7,5 mg/ttkg dózisban adott Avastin-t vizsgálták fluoropirimidin alapú kemoterápiával kombinálva az önmagában fluoropirimidin alapú kemoterápiával szemben olyan metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél az elsővonalbeli bevacizumabot tartalmazó terápia után progresszió következett be.

Szövevényileg igazolt metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeket, akiknél a betegség progressziója következett be, 3 hónapon belül az elsővonalbeli bevacizumab terápia megszakítása után, 1:1 arányban randomizáltak, úgy, hogy vagy fluoropirimidin/oxaliplatin vagy fluoropirimidin/irinotekán alapú kemoterápiát kaptak (a kemoterápia váltás az elsővonalbeli kemoterápiától függően történt) bevacizumabbal vagy anélkül. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt, a randomizációtól a bármely okból bekövetkező elhalálozásig eltelt időként definiálva.

Összesen 820 beteget randomizáltak. A bevacizumab hozzáadása a fluoropirimidin alapú kemoterápiához a túlélés statisztikailag szignifikáns növekedését eredményezte azoknál a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél az elsővonalbeli bevacizumabot is tartalmazó terápia után progresszió következett be (beválasztás szerinti populáció = 819) (lásd 9. táblázat).

9. táblázat Az ML18147-vizsgálat hatásossági eredményei (beválasztás szerinti populáció)

	ML18147	
	fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia	fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia + Avastin ^a
Betegek száma	410	409
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	9,8	11,2
Relatív házárd (95%-os konfidencia intervallum)	0,81 (0,69, 0,94 (p-érték = 0,0062)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,1	5,7
Relatív házárd (95%-os konfidencia intervallum)	0,68 (0,59, 0,78) (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Analízisben szereplő betegek	406	404
Arány	3,9%	5,4%
	(p-érték = 0,3113)	

^a 5,0 mg/ttkg 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg 3 hetente

A progressziómentes túlélés vonatkozásában is statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak. Az objektív válaszarány mindkét kezelési karon alacsony volt és a különbség nem volt szignifikáns.

Az E3200 vizsgálatban heti 5 mg/ttkg-nak megfelelő dózis bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél, míg az ML18147 vizsgálatban heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumab-kezelésben már részesült betegeknél. A vizsgálatok hatásossági és biztonságossági adatainak összevetése a vizsgálatok közötti különbségek, elsősorban a betegpopuláció, a korábbi bevacizumab-kezelés és kemoterápiás kezelés miatt korlátozott. Mind a heti 5 mg/ttkg-nak megfelelő mind a heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumab dózisok statisztikailag szignifikáns előny jelentettek a teljes túlélés tekintetében (relatív házárd az E3200 vizsgálatban: 0,751, az ML18147 vizsgálatban: 0,81) és a progressziómentes túlélés (relatív házárd az E3200 vizsgálatban: 0,518, az ML18147 vizsgálatban: 0,68). A gyógyszerbiztonságosság vonatkozásában az E3200 vizsgálatban a 3-5. fokozatú nemkívánatos események összességében magasabb incidenciával fordultak elő.

Metasztatikus emlőkarcinóma

Két nagy fázis III vizsgálatot terveztek az Avastin terápiás hatásának vizsgálatára, két különböző kemoterápiás szerrel kombinálva, elsődleges végpontként a progressziómentes túlélést (PFS) mérve. A PFS klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulása volt tapasztalható mindkét vizsgálatban.

Az indikációban foglalt egyes kemoterápiás szerekre vonatkozó PFS eredmények összegzése a következő:

- E2100-vizsgálat (paklitaxel)
 - Medián PFS növekedés 5,6 hónap, relatív hazard (HR) 0,421 ($p < 0,0001$, 95%-os CI 0,343- 0,516)
- AVF3694g-vizsgálat (kapecitabin)
 - Medián PFS növekedés 2,9 hónap, HR 0,69 ($p = 0,0002$, 95%-os CI 0,56 - 0,84)

Az egyes vizsgálatokra vonatkozó további részletek és eredmények az alábbiakban találhatóak.

ECOG E2100

Az E2100-vizsgálat egy nyílt, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, melyben az Avastin és paklitaxel kombináció hatását olyan lokálisan recidiváló vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél értékelték, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést lokálisan recidiváló vagy metasztatikus betegségükre. A betegeket csak paklitaxellel (90 mg/m² iv., 1 óra alatt beadva, hetente egyszer, 3 héten keresztül egy négy hetes ciklusban) illetve paklitaxel és Avastin (10 mg/ttkg iv. infúzió kéthetente) kombinációjával kezelt csoportokba randomizálták. A metasztatikus betegség kezelésére előzetesen kapott hormonterápia megengedett volt. Adjuváns taxán terápia csak akkor volt megengedett, ha legalább 12 hónappal a jelen vizsgálatba történő belépés előtt befejeződött. A vizsgálatban részt vett 722 beteg többségének HER2-negatív betegsége volt (90%), kisszámú beteg ismeretlen (8%) vagy igazolt HER2-pozitív státuszú (2%) volt, akiket előzőleg vagy kezeltek trastuzumabbal vagy úgy ítélték meg, hogy a trastuzumab-kezelés náluk nem alkalmazható. Továbbá, a betegek 65%-a kapott előzetesen adjuváns kemoterápiát, 19% taxánokat és 49% antraciklineket. A központi idegrendszeri metasztázisban szenvedő betegeket, beleértve az előzőleg kezelt vagy eltávolított agyi léziójú betegeket is, kizárták a vizsgálatból.

Az E2100-vizsgálatban a betegeket a betegség progresszójáig kezelték. Azokban az esetekben, ahol a kemoterápia idő előtti abbahagyására volt szükség, monoterápiában adott Avastin-nal a betegség progresszójáig folytatták a kezelést. A betegek jellemző adatai hasonlóak voltak a kezelési csoportokban. E vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt, mely a betegség progressziójának a vizsgálatok által történő értékelésén alapult. Ezen kívül az elsődleges végpont független felülvizsgálatát is elvégezték. A vizsgálat eredményeit a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat Az E2100-vizsgálat hatásszassági eredményei:

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgálók értékelése alapján*		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/Avastin (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/ Avastin (n = 368)
Medián progressziómentes túlélés (hónapok)	5,8	11,4	5,8	11,3
Relatív házárd (95%-os CI)	0,421 (0,343 ; 0,516)		0,483 (0,385 ; 0,607)	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Válasz arányok (mérhető betegséggel rendelkező betegeknél)				
	Vizsgálók értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Paklitaxel (n = 273)	Paklitaxel/ Avastin (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paklitaxel/ Avastin (n = 229)
Objektív választ mutató betegek %-a	23,4	48,0	22,2	49,8
p-érték	<0,0001		<0,0001	

* elsődleges analízis

Teljes túlélés		
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel/Avastin (n = 368)
Medián teljes túlélés (hónapok)	24,8	26,5
Relatív házárd (95%-os CI)	0,869 (0,722 ; 1,046)	
p-érték	0,1374	

Minden előzetesen meghatározott beteg alcsoportban (beleértve a betegség-mentes időszakot, a metasztatikus helyek számát, az előzetesen kapott adjuváns kemoterápiát és az ösztrogén-receptor státuszt) igazolták az Avastin-kezelés előnyös klinikai hatását a progressziómentes túlélés vonatkozásában.

AVF3694g

Az AVF3694g-vizsgálat egy fázis III, multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a kemoterápiával kombinált Avastin hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata a placebóval kombinált kemoterápiával összehasonlítva, elsővonalbeli kezelésként, HER-2 negatív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

A kemoterápiát a vizsgáló mérlegelése alapján választották ki a randomizáció előtt úgy, hogy a betegek 2:1 arányban kemoterápia plusz Avastin vagy kemoterápia plusz placebo-kezelést kaptak. A választott kemoterápiás kezelések között a kapecitabint, a taxánt (fehérjéhez kötött paklitaxel, docetaxel) és az antraciklin alapú szereket (doxorubicin/ ciklofoszfamid, epirubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ ciklofoszfamid) adták háromhetente. Az Avastin-t vagy placebót 15 mg/ttkg dózisban háromhetente adták.

Ez a vizsgálat egy vak kezelési fázisból, egy opcionális nyílt, progresszió utáni fázisból és egy túlélés követéses fázisból állt. A vak kezelési fázis alatt a betegek háromhetente kapták a kemoterápiát és a gyógyszerkészítményt (Avastin-t vagy placebót) a betegség progressziójáig, a kezelést korlátozó mértékű toxicitásig vagy a halálig. A betegség dokumentált progressziójánál az opcionális nyílt fázisba átlépő betegek nyílt elrendezésben Avastin-t kaphattak többféle másodvonalbeli kemoterápiával kombinálva.

Független statisztikai analízist végeztek 1) azoknál a betegeknél, akik kapecitabint kaptak Avastin-nal vagy placebóval kombinálva; 2) azoknál a betegeknél, akik taxán vagy antraciklin alapú kemoterápiát kaptak Avastin-nal vagy placebóval kombinálva. Az elsődleges végpont a vizsgálat értékelése alapján a progressziómentes túlélés (PFS) volt. Ezen kívül az elsődleges végpont egy független felülvizsgálatát is elvégezték.

Az AVF3694g-vizsgálat végső protokoll által meghatározott, a kapecitabin kohorsz progressziómentes túlélésre és a válaszarányokra vonatkozó független statisztikai értékelésének eredményei a 11. táblázatban láthatóak. A teljes túlélés, egy további 7 hónapos követést (a betegek kb. 46%-a halt meg) is magában foglaló feltáró elemzésének eredményei szintén feltüntetésre kerültek. Azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akik nyílt elrendezésben Avastin-t kaptak 62,1% volt a kapecitabin+placebo-karon és 49,9% a kapecitabin+Avastin-karon.

11. táblázat. Az AVF3694g-vizsgálat hatásossági eredményei: Kapecitabin^a és Avastin/Placebo (Kap + Avastin/PI)

Progressziómentes túlélés ^b				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Kap + PI (n = 206)	Kap + Avastin (n = 409)	Kap + PI (n = 206)	Kap + Avastin (n = 409)
Medián PFS (hónap)	5,7	8,6	6,2	9,8
Relatív hazard vs placebo-kar (95%-os CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-érték	0,0002		0,0011	
Válaszarány (mérhető betegséggel bíró betegeknél) ^b				
	Kap + PI (n = 161)		Kap + Avastin (n = 325)	
Objektív választ mutató betegek aránya (%)	23,6		35,4	
p-érték	0,0097			
Teljes túlélés ^b				
Relatív hazard (95%-os CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-érték (feltáró)	0,33			

^a háromhetente 14 napon keresztül naponta kétszer per os adott 1000 mg/m²

^b Stratifikált analízis, amely minden progressziót és halálesetet tartalmazott, kivéve azokat az eseteket, ahol a protokollban meghatározottól eltérő kezelést alkalmaztak a dokumentált progresszió előtt; ezen beteg adatait kizárták az utolsó tumor értékelésnél a protokolltól eltérő kezelés megkezdése előtt.

Egy nem stratifikált PFS elemzést (vizsgáló által értékelt) is elvégeztek, amelyből nem zárták ki azokat az eseteket, ahol a protokollban meghatározottól eltérő kezelést alkalmaztak a betegség progressziója előtt. Ezen elemzések eredményei az elsődleges PFS eredményekhez nagyon hasonlóak voltak.

Nem kissejtes tüdőkarcinóma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinóma elsővonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinálva

Az Avastin biztonságosságát és hatásosságát platina-alapú kemoterápiával kombinálva a nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésében az E4599- és BO17704-vizsgálatokban tanulmányozták. Az E4599-vizsgálat bizonyította a 3-hetente 15 mg/ttkg dózisban adott bevacizumab teljes túlélésre gyakorolt előnyös hatását. A BO17704-vizsgálat azt

bizonyította, hogy mind a 7,5 mg/ttkg-os, mind a 15 mg/ttkg-os dózisban 3-hetente adott bevacizumab növeli a progressziómentes túlélést és a válaszarányt.

E4599

Az E4599 nyílt, randomizált, aktív-kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálatban, az Avastin-t mint elsővonalbeli terápiát értékelték lokálisan előrehaladott (IIIb stádium, malignus pleuralis folyadékgyülemmel), metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél, a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú eseteket kivéve.

A betegeket platina-alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták (paklitaxel 200 mg/m² és karboplatin AUC=6,0; mindkettő iv. infúzióban adva), vagy karboplatin-paklitaxel kombinációt kaptak a 3 hetes ciklusok 1. napján, összesen 6 cikluson keresztül vagy karboplatint és paklitaxelt Avastin-nal kombinálva, ahol az Avastin-t 15 mg/ttkg iv. infúzióban, minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. Az Avastin és karboplatin-paklitaxel kombinációjával kezelt karban lévő betegek a karboplatin-paklitaxel kemoterápia hat ciklusának befejezése után vagy a kemoterápia idő előtti abbahagyását követően monoterápiában tovább kapták az Avastin-t, 3 hetente alkalmazva, a betegség progressziójáig. A két karba 878 beteget randomizáltak.

A vizsgálat során azon betegek közül, akik a vizsgálati kezelésben részesültek 32,2% (422 beteg közül 136 beteg) kapott 7-12 alkalommal, és 21,1% (422 beteg közül 89 beteg) kapott 13 vagy több alkalommal Avastin-t.

Az elsődleges végpont a túlélés időtartama volt. Az eredményeket a 12. táblázat mutatja.

12. táblázat Az E4599-vizsgálat hatásossági eredményei

	1. kar	2. kar
	Karboplatin/ Paklitaxel	Karboplatin/ Paklitaxel + Avastin 15 mg/ttkg 3 hetente
A betegek száma	444	434
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	10,3	12,3
Relatív házárd	0,80 (p = 0,003) 95% CI (0,69; 0,93)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,8	6,4
Relatív házárd	0,65 (p<0,0001) 95% CI (0,56; 0,76)	
Teljes válasz arány		
Arány (százalék)	12,9	29,0 (p<0,0001)

Egy előzetes analízis szerint az Avastin előnyös hatásának mértéke a teljes túlélés tekintetében kevésbé volt kifejezett a betegek azon alcsoportjában, akik hisztológiai típusa nem adenokarcinóma volt.

BO17704

A BO17704 egy randomizált, kettős-vak, fázis III Avastin-vizsgálat volt, melyben a ciszplatin és gemcitabin kombinációhoz hozzáadott Avastin-t vagy placebót hasonlították össze olyan lokálisan előrehaladott (IIIb stádium, supraclavicularis nyirokcsomó metasztázissal vagy malignus pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülemmel), metasztatikus vagy kiújuló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél, akik előzőleg kemoterápiát még nem kaptak. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, a teljes túlélés időtartama a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt.

A betegeket platina-alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták, egyik csoport ciszplatint 80 mg/m² intravénás infúzióban a 3-hetes ciklus 1. napján, illetve gemcitabint 1250 mg/m² intravénás infúzióban a 3-hetes ciklus 1. és 8. napján kapott, legfeljebb 6 ciszplatin-gemcitabin cikluson keresztül placebóval kombinálva, a másik csoport ugyanezt a ciszplatin-gemcitabin-kezelést-t Avastin-nal kombinálva kapta, ahol az Avastin-t 7,5 vagy 15 mg/ttkg iv. infúzióban minden 3-hetes ciklus 1. napján alkalmazták. Az Avastin-t tartalmazó kezelésben részesülő betegek tovább kaphatták az Avastin-t, monoterápiában, 3-hetente egyszer, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazva. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a bevásztott betegek 94%-a (296 beteg közül 277) folytatta a bevacizumab monoterápiát a 7. ciklusban. A betegek nagy része (kb. 62%) kapott a továbbiakban a protokollban meghatározottól eltérő daganat-ellenes kezelést, ami befolyásolhatta a teljes túlélés analízisét.

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat Hatásossági eredmények a BO17704-vizsgálatban

	Ciszplatin/ Gemcitabin/ +placebo	Ciszplatin/ Gemcitabin/ + Avastin 7,5 mg/ttkg 3 hetente	Ciszplatin/ Gemcitabin/ + Avastin 15 mg/ttkg 3 hetente
A betegek száma	347	345	351
Progressziómentes túlélés Medián (hónapok) Relatív hazard	6,1	6,7 (p = 0,0026) 0,75 [0,62; 0,91]	6,5 (p = 0,0301) 0,82 [0,68; 0,98]
Legjobb teljes válasz arány ^a	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p=0,0023)

^a A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek.

Teljes túlélés			
Medián (hónap)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Relatív hazard		0,93 [0,78; 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

EGFR aktiváló mutációjával együtt járó, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinóma elsővonalbeli kezelése erlotinibbel kombinálva

JO25567

A Japánban lefolytatott JO25567 nyílt, randomizált, multicentrikus fázis II vizsgálatban az Avastin és az erlotinib kombináció hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták EGFR aktiváló mutációval (19-es exon deléción vagy 21-es exon L858R mutáció) együtt járó, olyan nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek esetében, akik IIIB-IV stádiumú vagy kiújuló betegségükre korábban nem kaptak szisztémás kezelést.

Az elsődleges végpont a független felülvizsgáló értékelésén alapuló progressziómentes túlélés (PFS) volt. A másodlagos végpontok között szerepelt a teljes túlélés, a válaszadási arány, a betegség megfékezésének aránya, a válaszreakció időtartama és a biztonságosság.

A betegek szűrését megelőzően minden betegnél meghatározták az EGFR mutációs státuszt, majd 154 beteget randomizáltak vagy az erlotinibbel + Avastin-nal kezelt csoportba (naponta 150 mg erlotinib szájon át alkalmazva + Avastin [3 hetente 15 mg/kg iv. alkalmazva]) vagy az erlotinib monoterápiával (naponta 150 mg szájon át) kezelt csoportba, a kezelést a betegség progressziójáig (PD) vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig folytatták. Ha a betegség progressziója nem következett be, a vizsgálati protokollnak megfelelően az erlotinib + Avastin karon a kezelés egyik komponensének abbahagyása nem vezetett a kezelés másik komponensének abbahagyásához.

A hatásossági eredményeket a 14. táblázat mutatja.

14. táblázat Hatásossági eredmények a JO25567 vizsgálatban

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + Avastin N = 75 [#]
PFS (Progressziómentes túlélés)[^] (hónapok)		
Medián	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-érték	0,0015	
Teljes válaszarány		
Arány (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-érték	0,4951	
Teljes túlélés* (hónapok)		
Medián	47,4	47,0
HR (95% CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-érték	0,3267	

[#]Összesen 154 beteget (ECOG (European Cooperative Group) teljesítmény státusz 0 vagy 1) randomizáltak. Két randomizált beteg azonban még azelőtt befejezte a vizsgálatot, mielőtt bármilyen vizsgálati kezelésben részesült volna.

[^]Vakon végzett független értékelés (a protokoll által meghatározott elsődleges analízis)

*Feltárási analízis: végső teljes túlélés analízis a 2017. október 31-i klinikai zárópontnál. Megközelítőleg a betegek 59%-a halt meg.

CI: konfidencia intervallum; HR: relatív hazard a nem stratifikált Cox-féle regresszióanalízisből; NR: not reached (nem került elérésre)

Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma

Az Avastin és interferon alfa-2a kombináció az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma elsővonalbeli kezelésére (BO 17705)

Ebben a fázis III, randomizált, kettős-vak vizsgálatban az Avastin és az interferon (IFN) alfa-2a kombináció és az önmagában adott interferon alfa-2a hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze metasztatikus vesesejtes karcinóma elsővonalbeli kezelésekként. A 649 randomizált beteg (641 kezelt) Karnofsky-féle teljesítmény státusza (KPS) \geq 70% volt, nem volt központi idegrendszeri metasztatikus és szervfunkcióik megfelelőek voltak. A primer vesesejtes karcinómában szenvedő betegeket nephrectomizálták. Kéthetente 10 mg/ttkg Avastin-t kaptak a betegség progressziójáig. IFN alfa-2a-kezelést 52 hétig vagy a betegség progressziójáig, az ajánlott kezdő adagban kapták, 9 millió NE-t hetente háromszor, és az adagot 2 lépésben hetente háromszor 3 millió NE-re lehetett csökkenteni. A betegeket ország és Motzer-pontszám szerint stratifikálták, a kezelési karok a prognosztikus faktorokat tekintve jól kiegyensúlyozottak voltak.

Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt, a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt a progressziómentes túlélés. Az Avastinnal kiegészített IFN alfa-2a-kezelés esetén szignifikánsan emelkedett a progressziómentes túlélés és az objektív tumor válaszarány. Ezeket az eredményeket egy független radiológiai felülvizsgálat során is megerősítették. Az elsődleges végpontban, a teljes túlélésben a 2 hónapos növekedés azonban nem volt szignifikáns (relatív házár=0,91). A betegek nagy része (kb 63% IFN/placebo; 55% Avastin/IFN) kapott különböző, nem meghatározott, vizsgálaton túli daganatellenes kezelést, köztük antineoplasztikus szereket, amelyek befolyásolhatták a teljes túlélés analízisét.

A hatásossági eredményeket a 15. táblázat mutatja be.

15. táblázat A BO17705-vizsgálat hatásossági eredményei

	BO17705	
	Placebo + interferon ^a	Bevacizumab ^b + interferon ^a
A betegek száma	322	327
<u>Progressziómentes túlélés</u>		
Medián (hónapok)	5,4	10,2
Relatív házár		0,63
95% CI		0,52, 0,75 (p-érték < 0,0001)
Objektív válaszarány (%) mérhető betegséggel bíró betegeknél		
N	289	306
Válaszarány	12,8%	31,4%
		(p-érték < 0,0001)

^a Interferon alfa-2a 9 millió NE 3x/hét

^b Bevacizumab 10 mg/ttkg 2-hetente

<u>Teljes túlélés</u>		
Medián (hónapok)	21,3	23,3
Relatív házár		0,91
95% CI		0,76, 1,10 (p-érték 0,3360)

Egy feltáró, többváltozós, fordított lépésenkénti regressziót alkalmazó Cox regressziós modell azt mutatta, hogy a következő kiindulási prognosztikai faktorok szorosan összefüggtek a túléléssel a kezeléstől függetlenül: nem, fehérvérsejtszám, vérlemezkeszám, testtömeg csökkenés a vizsgálatba történő belépést megelőző 6 hónapban, a metasztázisok száma, a target léziók összesített legnagyobb átmérője, Motzer-pontszám. Ezekhez a kiindulási faktorokhoz való igazodás 0,78 (95% CI [0,63;0,96], p=0,0219) kezelési relatív házárdot eredményezett, a halálozási kockázat 22%-os csökkenését mutatva az Avastin és IFN alfa-2a-karon, az IFN alfa-2a-karhoz hasonlítva.

Kilencvenhét beteg az IFN alfa-2a-csoportban és 131 beteg az Avastin-csoportban 9 millió NE-ről hetente háromszor 6 vagy 3 millió NE-re csökkentette az IFN adagját a protokoll előírása szerint. Egy alsó csoport analízis során a progressziómentes túlélés ideje során tapasztalt eseménymentes időszakok arányát alapul véve az IFN alfa-2a dózisának csökkentése nem befolyásolta az Avastin és IFN alfa-2a kombináció hatásosságát. A 131 betegnél az Avastin + IFN alfa-2a-csoportban, akiknek az IFN alfa-2a adagját 6, vagy 3 millió NE-re csökkentették, majd ezt az adagolást fenntartották a vizsgálat folyamán, a progressziómentes túlélés 6., 12. és 18. hónapjában az eseménymentes időszakok 73, 52 és 21%-os

arányát tapasztalták, szemben az Avastin+ IFN alfa-2a kombinációval kezelt teljes populáció 61, 43 és 17%-os arányával.

AVF2938

Ebben a randomizált, kettős-vak, fázis II klinikai vizsgálatban, 2-hetente adott 10 mg/ttkg Avastin hatását és ugyanilyen dózisú Avastin és napi 150 mg erlotinib kombinációját vizsgálták metasztatikus világossejtes vesesejtes karcinómás betegeknél. A vizsgálatba összesen 104 beteget randomizáltak, 53 beteg kapott 2-hetente 10 mg/ttkg Avastin-t és placebót, 51 beteg pedig 2-hetente 10 mg/ttkg Avastin-t és naponta 150 mg erlotinibet. Az elsődleges végpont analízis nem mutatott ki különbséget az Avastin + placebo és az Avastin + erlotinib-kar között (a progressziómentes túlélés medián értéke 8,5 hónap, szemben a 9,9 hónappal). Mindkét karon hét beteg mutatott objektív választ. Az bevacizumab erlotinibbel történő kiegészítése nem eredményezte a teljes túlélés (relatív házárd = 1,764; $p = 0,1789$), az objektív válasz időtartam (6,7 hónap, szemben a 9,1 hónappal) vagy a tünetekkel járó progresszióig eltelt idő (relatív házárd = 1,172; $p = 0,5076$) javulását.

AVF0890

Ez egy randomizált, fázis II vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították a placeboéhoz. Összesen 116 beteg kapott random módon bevacizumabot 3 mg/ttkg adagban, kéthetente ($n = 39$), 10 mg/ttkg adagban kéthetente ($n = 37$) vagy placebót ($n = 40$). Egy interim analízis azt mutatta, hogy a betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan megnőtt a 10 mg/ttkg csoportban a placebo-csoporthoz hasonlítva (relatív házárd = 2,55; $p < 0,001$). Kis, határérték szignifikanciát mutató különbség volt a betegség progressziójáig eltelt időben a 3 mg/ttkg csoport és a placebo-csoport között (relatív házárd = 1,26; $p = 0,053$). Négy beteg adott objektív (részleges) választ, ők mind 10 mg/ttkg dózisban bevacizumabot kaptak. A teljes válaszarány a 10 mg/ttkg adagra vonatkozóan 10% volt.

Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

Petefészek karcinóma elsővonalbeli kezelése

Az Avastin biztonságosságát és hatásosságát epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelése során két olyan fázis III vizsgálatban (GOG-0218 és BO17707) elemezték, amelyben összehasonlították az Avastin-nal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását az önmagában adott kemoterápia hatásával.

GOG-0218

A GOG-0218 egy fázis III, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, három-karú vizsgálat volt, amelyben az Avastin egy jóváhagyott kemoterápiás kezeléshez (karboplatin és paklitaxel) történő hozzáadásának hatását elemezték előrehaladott (a FIGO stádium beosztás 1988-as verziója szerinti IIIB, IIIC és IV stádium) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.

Azokat a betegeket, akik korábban bevacizumab-kezelést vagy korábban szisztémás tumorellenes-kezelést kaptak a petefészek karcinómára (pl. kemoterápia, monoklonális antitest-terápia, tirozin-kináz inhibitor-kezelés vagy hormonkezelés) vagy korábban hasi- vagy kismedencei sugárkezelést kaptak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 1873 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi három karra:

- CPP-kar: Öt ciklus placebo (a második ciklustól kezdve) karboplatinnal (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15-kar: Öt ciklus Avastin (15 mg/kg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatinnal (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig

- CPB15+-kar: Öt ciklus Avastin (15 mg/kg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott Avastin követ (15 mg/kg háromhetente), összesen legfeljebb 15 hónapig

A vizsgálatba beválasztott betegek többsége fehérbőrű volt (87% mindhárom karon); a medián életkor 60 év volt a CPP- és CPB15-karokon és 59 év a CPB15+-karon; valamint a betegek 29%-a a CPP- vagy CPB15-karokon és 26%-a a CPB15+-karon 65 évnél idősebb volt. Összesen a betegek körülbelül 50%-ának a vizsgálat megkezdésekor a GOG PS pontszáma 0, 43%-ának a GOG PS pontszáma 1, és 7%-ának a GOG PS pontszáma 2 volt. A betegek többsége epithelialis petefészek karcinómában (82% a CPP- és CPB15-karokon, 85% a CPB15+-karon), kisebb részük primer peritonealis karcinómában (16% a CPP-, 15% a CPB15-karokon, 13% a CPB15+-karon) és petevezeték karcinómában szenvedett (1% a CPP-, 3% a CPB15-, 2% a CPB15+-karon). A betegek többségének szerózus szövettani típusú adenokarcinómája volt (85% a CPP- és CPB15-karokon, 86% a CPB15+-karon). Összesen a betegek körülbelül 34%-a volt FIGO III stádiumban, optimális tumorméret csökkentő műtétet követően jelentős reziduális betegséggel, 40%-a III stádiumban szub-optimálisan csökkentett tumormérettel, és 26%-a volt IV stádiumban.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amely a radiológiai vizsgálatok vagy a CA 125-szint által meghatározott betegség progresszió alapján vagy a protokoll által meghatározott tüneti romlás alapján a vizsgáló értékelésén alapult. Ezen kívül a CA 125 által meghatározott progresszió események cenzorálásával nyert adatok egy előre meghatározott elemzését, valamint a radiológiai vizsgálatok alapján meghatározott PFS-értékek egy független elemzését is elvégezték.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 15 mg/kg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában (CPB15+).

Nem észleltek klinikailag jelentős PFS javulást azoknál a betegeknél, akiknél a kemoterápiával kombinált bevacizumab-kezelést nem követte a bevacizumab monoterápia (CPB15).

A vizsgálat eredményének összefoglalása a 16. táblázatban látható.

16. táblázat A GOG-0218 vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés ¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián PFS (hónapok)	10,6	11,6	14,7
Relatív hazard (95% CI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
p-érték ^{3,4}		0,0437	< 0,0001
Objektív válaszarány ⁵			
	CPP (n = 396)	CPB15 (n = 393)	CPB15+ (n = 403)
Objektív választ mutató betegek %-a	63,4	66,2	66,0
p-érték		0,2341	0,2041
Teljes túlélés ⁶			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Medián teljes túlélés (hónapok)	40,6	38,8	43,8
Relatív hazard (95% CI) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75 – 1,04)
p-érték ³		0,2197	0,0641

¹ GOG protokoll által meghatározott, vizsgáló által értékelt PFS (a CA-125 által meghatározott progresszió, ill. a progresszió előtt végzett nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) 2010. február 25-i adatzárással.

² Kontroll-karhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazard.

³ Egyoldalas lograng p-érték.

⁴ p-érték határ 0,0116

⁵ A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegek

⁶ A végső teljes túlélés elemzését akkor végezték, amikor a betegek 46,9%-a elhalálozott.

Előre meghatározott PFS elemzéseket végeztek 2009. szeptember 29-i adatzárással. Ezen előre meghatározott elemzések eredményei a következők szerint alakultak:

- A vizsgáló által értékelt PFS protokoll által meghatározott elemzése során (a CA-125 által meghatározott progresszió vagy a nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazard értéke 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, egyoldalas lograng p-érték <0,0001) a CPP-karon a PFS medián értéke 10,4 hónap, míg a CPB15+-karon 14,1 hónap volt.
- A vizsgáló által értékelt PFS elsődleges elemzése során (CA-125 által meghatározott progresszió és a nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazard értéke 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, egyoldalas lograng p-érték <0,0001); a CPP-karon a PFS medián értéke 12,0 hónap, míg a CPB15+-karon 18,2 hónap volt.
- A független értékelő bizottság által meghatározott PFS elemzése során (a nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazard értéke 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, egyoldalas lograng p-érték <0,0001); a CPP-karon a PFS medián értéke 13,1 hónap, míg a CPB15+-karon 19,1 hónap volt.

A betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján meghatározott alcsoport PFS analízisének összefoglalása a 17. táblázatban található. Ezek az eredmények a 16. táblázatban látható PFS analízis robusztusságát mutatják.

17. táblázat PFS¹ eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a GOG-0218 vizsgálatban

III stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ^{2,3}			
	CPP (n = 219)	CPB15 (n = 204)	CPB15+ (n = 216)
Medián PFS (hónapok)	12,4	14,3	17,5
Relatív házárd (95% CI) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
III stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Medián PFS (hónapok)	10,1	10,9	13,9
Relatív házárd (95% CI) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Randomizált betegek IV stádiumú betegséggel			
	CPP (n = 153)	CPB15 (n = 165)	CPB15+ (n = 165)
Medián PFS (hónapok)	9,5	10,4	12,8
Relatív házárd (95% CI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

¹ GOG protokoll által meghatározott, vizsgáló által értékelt PFS (a CA-125 által meghatározott progresszió, ill. a progresszió előtt végzett nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) 2010. február 25-i adatzárással.

² Jelentős reziduális betegséggel.

³ A teljes randomizált betegpopuláció 3,7%-ának volt IIIB stádiumú betegsége.

⁴ A kontroll-karhoz képest.

BO17707 (ICON7)

A BO17707 egy fázis III, két-karú, multicentrikus, randomizált, kontrollos, nyílt vizsgálat volt, amelyben az Avastin-nal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását elemezték FIGO I vagy IIA (3. fokozatú vagy csak világossejtes szövettani kép; n=142) vagy FIGO IIB – IV stádiumú (minden fokozat és szövettani típus, n=1386) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő, műtéten átesett betegeknél (NCI-CTCAE v.3). Ebben a vizsgálatban a FIGO stádium beosztás 1988-as verzióját használták.

Azokat a betegeket, akik korábban bevacizumab-kezelést vagy korábban szisztémás tumorelles-kezelést kaptak a petefészek karcinómára (pl. kemoterápia, monoklonális antitest-terápia, tirozin-kináz inhibitor-kezelés vagy hormonkezelés) vagy korábban hasi- vagy kismedencei sugárkezelést kaptak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 1528 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi két karra:

- CP-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m²) 6 háromhetes cikluson keresztül
- CPB7,5+-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m²) 6 háromhetes cikluson keresztül Avastin-nal kiegészítve (7,5 mg/kg háromhetente) legfeljebb 12 hónapig (az Avastin-t a kemoterápia második ciklusában adták először, ha a kezelést a műtetet követő 4 héten belül elkezdték vagy a kemoterápia első ciklusában, ha a kezelést több mint 4 héttel a műtet után kezdték el).

A vizsgálatba beválasztott betegek többsége fehérbőrű volt (96%); a medián életkor 57 év volt mindkét kezelési karon, valamint a betegek 25%-a mindkét karon 65 éves vagy idősebb volt. A betegek körülbelül 50%-ának a vizsgálat megkezdésekor az ECOG PS pontszáma 1; 7%-ának az ECOG PS pontszáma 2 volt mindkét karon. A betegek többsége epithelialis petefészek karcinómában (87,7%), kisebb részük primer peritonealis karcinómában (6,9%) és petevezeték karcinómában (3,7%) vagy mindhárom különböző karcinóma típusban (1,7%) szenvedett. A betegek többsége FIGO III stádiumban (68% mindkét karon), kisebb részük FIGO IV stádiumban (13% és 14%), FIGO II stádiumban (10% és 11%) és FIGO I stádiumban (9% és 7%) volt. A betegek többségének mindkét

karon (74% és 71%) a vizsgálat megkezdésekor rosszul differenciált (3. fokozatú) primer tumora volt. Az epithelialis petefészek karcinóma egyes hisztológiai altípusainak előfordulása hasonló volt a kezelési karok között; a betegek 69%-ának mindkét karon szerózus hisztológiai típusú adenokarcinómája volt.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) szerint értékelt PFS volt.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 7,5 mg/kg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában 18 cikluson keresztül.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 18. táblázatban látható.

18. táblázat A BO17707 (ICON7) vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián PFS (hónapok) ²	16,9	19,3
Relatív hazárd [95% CI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-érték = 0,0185)	
Objektív válaszarány ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Válaszarány	54,9%	64,7%
(p-érték = 0,0188)		
Teljes túlélés ³		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Medián (hónapok)	58,0	57,4
Relatív hazárd [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-érték = 0,8910)	

¹ A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegeknél

² Vizsgáló által értékelt PFS elemzés, 2010. november 30-i adatzárással.

³ A végső teljes túlélés elemzése, 2013. március 31-i adatzárással, akkor készült, amikor a betegek kb. 46,7%-a elhalálozott.

A vizsgáló által értékelt PFS elsődleges elemzése 2010. február 28-i adatzárással azt mutatta, hogy a nem stratifikált relatív hazárd 0,79 volt (95% CI: 0,68-0,91, kétoldalas lograng p-érték 0,0010); a medián PFS a CP-karon 16,0 hónap, míg a CPB7,5+-karon 18,3 hónap volt.

A betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján meghatározott alcsoport PFS analízisének összefoglalása a 19. táblázatban található. Ezek az eredmények a 18. táblázatban látható PFS analízis robusztusságát mutatják.

19. táblázat PFS1 eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján az BO17707 (ICON7) vizsgálatban

III stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ^{2,3}		
	CP (n = 368)	CPB7,5+ (n = 383)
Medián PFS (hónapok)	17,7	19,3
Relatív hazárd (95% CI) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
III stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Medián PFS (hónapok)	10,1	16,9
Relatív hazárd (95% CI) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Randomizált betegek IV stádiumú betegséggel		
	CP (n = 97)	CPB7,5+ (n = 104)
Medián PFS (hónapok)	10,1	13,5
Relatív hazárd (95% CI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

¹ A vizsgáló által értékelt PFS analízis 2010 november 30-i adatzárással

² Jelentős reziduális betegséggel vagy anélkül.

³ A teljes randomizált betegpopuláció 5,8%-ának volt IIIB stádiumú betegsége.

⁴ A kontroll-karhoz képest.

Kiújult petefészek karcinóma

Az Avastin biztonságosságát és hatásosságát a kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinóma kezelésében három fázis III vizsgálatban (AVF4095g, MO22224 és GOG-0213) elemezték különböző betegpopulációkban, különböző kemoterápiás rezsimek mellett.

- Az AVF4095g vizsgálat a karboplatin és gemcitabinnel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte, melyet bevacizumab monoterápia követett, platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.
- A GOG-0213 vizsgálat a karboplatin és paklitaxellel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte, melyet bevacizumab monoterápia követett, platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.
- Az MO22224 vizsgálat a paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta platina-rezisztens, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.

AVF4095g

Ez egy fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (AVF4095g) volt, amelyben az Avastin biztonságosságát és hatásosságát vizsgálták kiújult, platina-érzékeny, epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő betegeknél, akik nem kaptak először kemoterápiát a kiújult fázisban vagy a bevacizumab kezelést megelőzően. A vizsgálat összehasonlította a karboplatin és gemcitabin kemoterápiához hozzáadott, majd önállóan a monoterápiaként a progresszióig adagolt Avastin hatását, valamint az önmagában alkalmazott karboplatin és gemcitabin terápiát.

Csak azok a betegek kerültek beválasztásra a vizsgálatba, akik szövettanilag dokumentált petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedtek és betegségük >6 hónappal a platina-alapú kemoterápia után kiújult és akik nem részesültek kemoterápiában a kiújulást követően és akik a terápiát megelőzően nem kaptak bevacizumabot vagy más VEGF inhibitor vagy VEGF receptort célzó szert.

Összesen 484 beteget randomizáltak mérhető megbetegedéssel egyenlő arányban:

- Karboplatin (AUC4, 1.nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg placebóval kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit (3 hetente) önmagában adott placebo követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig
- Karboplatin (AUC4, 1.nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg Avastin-nal (15 mg/kg 1. nap) kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit önmagában adott Avastin (15 mg/kg 3 hetente) követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a módosított RECIST 1.0 szerint értékelt progressziómentes túlélés volt. További végpontok voltak még: objektív válasz, objektív válasz időtartam, teljes túlélés és a biztonságosság. Az elsődleges végpontra vonatkozóan egy független felülvizsgálatot is végeztek.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 20. táblázatban található.

20. táblázat AVF4095 vizsgálat hatásossági eredményi

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo+ K/G (n = 242)	Avastin + K/G (n = 242)	Placebo+ K/G (n = 242)	Avastin + K/G (n = 242)
<i>Nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták</i>				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazard (95% CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
<i>Nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálták</i>				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazard (95% CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Objektív válasz aránya				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo+ K/G (n = 242)	Avastin + K/G (n = 242)	Placebo+ K/G (n = 242)	Avastin + K/G (n = 242)
Objektív választ mutató betegek %-a	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Teljes túlélés				
	Placebo+ K/G (n = 242)		Avastin + K/G (n = 242)	
	32,9		33,6	
Relatív hazard (95% CI)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-érték	0,6479			

A PFS alsoport analízis az utolsó platina-terápia óta történt kiújulás függvényében a 21. táblázatban található összefoglalva.

21. táblázat Progressziómentes túlélés az utolsó platina-terápiától a kiújulásig eltelt idő függvényében

Az utolsó platina-terápiától a kiújulásig eltelt idő	Vizsgáló értékelése alapján	
	Placebo+ K/G (n = 242)	Avastin + K/G (n = 242)
6- 12 hónap (n=202)		
Medián	8,0	11,9
Relatív házárd (95% CI)	0,41 (0,29 -0,58)	
> 12 hónap (n=282)		
Medián	9,7	12,4
Relatív házárd (95% CI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

A GOG-0213 fázis III, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálat az Avastin biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegek kezelése során, akik a kiújult betegségükre korábban nem kaptak kemoterápiát. A korábbi angiogenezis-gátló terápia nem volt kizáró ok. A vizsgálat a karboplatin plusz paklitaxel mellé adott Avastin, majd ezt követően a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig monoterápiában folytatott Avastin hatásosságát értékelte az önmagában alkalmazott karboplatin plusz paklitaxel kezeléshez képest.

Összesen 673 beteget randomizáltak egyenlően elosztva az alábbi két kezelési kar között:

- CP kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² i.v) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül.
- CPB kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² i.v) valamint egyidejűleg alkalmazott Avastin (15 mg/ttkg) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül, melyet Avastin monoterápia (15 mg/ttkg 3 hetente) követ a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A legtöbb beteg mind a CP karon (80,4%), mind a CPB karon (78,9%) fehérbőrű volt. A betegek median életkora a CP karon 60,0 év, a CPB karon pedig 59,0 év volt. A betegek többsége (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) 65 év alatti korcsoportba tartozott. Kiinduláskor mindkét kezelési karon a betegek többségének GOG PS pontszáma 0 (CP: 82,4%; CBP: 80,7%) vagy 1 volt (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). A CP karon a betegek 0,9%-ánál, a CPB karon a betegek 1,2%-ánál jelentettek a kiinduláskor GOG PS 2-es pontszámot.

Az elsődleges hatékonysági végpont a teljes túlélés volt (OS). A fő másodlagos hatékonysági végpont a progressziómentes túlélés volt (PFS). Az eredményeket a 22. táblázat mutatja.

22. táblázat A GOG-0213 vizsgálat hatásossági eredményei^{1,2}

Elsődleges végpont		
Teljes túlélés (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medián teljes túlélés (hónapok)	37,3	42,6
Relatív hazárd (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680; 0,996]	
p-érték	0,0447	
Relatív hazárd (95% CI) (regisztrációs formanyomtatvány) ^b	0,838 [CI: 0,693; 1,014]	
p-érték	0,0683	
Másodlagos végpont		
Progressziómentes túlélés (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medián progressziómentes túlélés (hónapok)	10,2	13,8
Relatív hazárd (95% CI)	0,613 [CI: 0,521; 0,721]	
p-érték	<0,0001	

¹Végső elemzés ² A tumor értékeléseket és a válasz értékeléseket a vizsgálok határozták meg a GOG RECIST kritériumok alkappján (Felülvizsgált RECIST iránymutatás (1.1 verzió) Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^aA relatív hazárdot a vizsgálatba való beválasztást megelőző, eCRF (elektronikus Case Report Form) szerinti platina-mentes időintervallum hossza és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtétet (Interval Debulking Surgery) követő Igen/Nem státusz (Igen=citoredukcióra randomizált vagy nem citoredukcióra randomizált; Nem=nem alkalmas vagy nem egyezett bele a citoredukcióba) alapján stratifikált Cox-féle proporcionális hazárd modellek segítségével becsülték meg. ^bA regisztrációs formanyomtatvány szerint megállapított (a vizsgálatba való beválasztást megelőző) kezelésmentes időintervallum hossz és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtétet követő Igen/Nem státusz alapján stratifikált relatív hazárd.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, az OS javulását. A kemoterápiával kombináltan (karboplatin és paklitaxel), 15 mg/ttkg dózisban, 3 hetente, 6, legfeljebb 8 cikluson keresztül alkalmazott Avastin kezelés, melyet a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig Avastin monoterápia követett, az eCRF-ből származó adatok alapján klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a teljes túlélés tekintetében a csak karboplatin és paklitaxel kezeléssel összehasonlítva.

MO22224

Az MO22224 vizsgálat a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte platina-rezisztens, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában. A vizsgálat elrendezését tekintve egy nyílt, randomizált, kétkaros, fázis III vizsgálat volt a bevacizumab plusz kemoterápia (KT + BV) versus önmagában adott kemoterápia (KT) összehasonlítására.

A vizsgálatba összesen 361 beteget vontak be, akik a kemoterápiát (paklitaxel, topotekán vagy pegilált liposzómás doxorubicin (PLD)) vagy önmagában vagy bevacizumabbal kombinálva kapták:

- KT kar (önmagában kemoterápia):
 - Paklitaxel 80 mg/m² 1 órás iv. infúzióban 4 hetente az 1., 8., 15. és 22. napon.
 - Topotekán 4 mg/m² 30 perces iv. infúzióban 4 hetente az 1., 8. és 15. napon, vagy 1,25 mg/m²-es adag 30 perces infúzióban 3 hetente az 1-5. napokon.
 - PLD 40 mg/m² 1 mg/perc sebességű iv. infúzióban 4 hetente az 1. napon. Az első ciklust követően a gyógyszert 1 órás infúzióban is lehetett adni.
- KT+BV kar (kemoterápia plusz bevacizumab):
 - A választott kemoterápiát 2 hetente iv. adott, 10 mg/ttkg dózisú bevacizumabbal kombinálták (vagy 15 mg/ttkg bevacizumabbal 3 hetente adva, ha 1,25 mg/m² dózisú, 3 hetente az 1-5. napokon adott topotekánnal kombinálva alkalmazták).

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknek epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómája az előző, legalább négy terápiás ciklusból álló platina-kezelés befejezése után 6 hónapon belül progrediált. A betegeknek legalább 12 hónapnál hosszabb várható élettartammal kellett rendelkezniük és nem kaphattak előzőleg sugárterápiát a has vagy a medence területére. A legtöbb beteg FIGO IIIC és IV stádiumú volt. A betegek nagy részének mindkét karon 0 volt az ECOG teljesítmény státusza (KT:56,4% vs KT+BV:61,2%). A betegek 38,7%-a illetve 5%-a a KT karon és 29,8%-a, ill 9,8%-a KT+BV karon ECOG 1 vagy ≥ 2 teljesítmény státuszú volt. Raszra vonatkozó információ a betegek 29,3%-ánál áll rendelkezésre, és majdnem minden beteg fehérbőrű volt. A betegek median életkora 61,0 (tartomány: 25-84) év volt. Az összes beteg közül 16 (4,4%) volt 75 éven felüli. A mellékhatások miatti kezelés felfüggesztések aránya 8,8% volt a KT karon és 43,6% a KT+BV karon (többnyire 2.-3. fokozatú mellékhatások miatt), és a felfüggesztésig eltelt medián időtartam a KT+BV karon 5,2 hónap volt, szemben 2,4 hónappal a KT karon. A nemkívánatos események miatt történt kezelésfelfüggesztések aránya a >65 éves betegek alcsoportjában 8,8% volt a KT karon és 50,0% a KT+BV karon. A PFS-re vonatkozó HR 0,47 (95% CI:0,35, 0,62) és 0,45 (95% CI:0,31, 0,67) volt a < 65 éves, illetve ≥ 65 éves alcsoportokra vonatkozóan.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpontok az objektív válaszarány és a teljes túlélés voltak. Az eredményeket a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat Az MO22224 vizsgálat hatásossági eredményei

<u>Elsődleges végpont</u>		
Progressziómentes túlélés*		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Medián (hónapok)	3,4	6,7
Relatív hazard (95% CI)	0,379 [0,296, 0,485]	
p-érték	<0,0001	
<u>Másodlagos végpontok</u>		
Objektív válaszarány**		
	KT (n = 144)	KT+BV (n = 142)
Objektív választ mutató betegek (%)	18 (12,5%)	40 (28,2%)
p-érték	0,0007	
Teljes túlélés (végső elemzés)***		
	KT (n = 182)	KT+BV (n = 179)
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,3	16,6
Relatív hazard (95% CI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-érték	0,2711	

A táblázatban szereplő összes elemzés rétegzett elemzés.

*Az elsődleges elemzést 2011. november 14-i adatzárással végezték.

**Kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező randomizált betegek.

***A teljes túlélés végső elemzését akkor végezték el, amikor a beválasztott betegek 73,7%-ának megfelelő 266 haláleset megfigyelésre került.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Kiújult, platina-rezisztens betegségben a csak kemoterápiával (paklitaxel, topotekán vagy PLD) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik a kemoterápiával kombinálva 2 hetente 10 mg/ttkg bevacicumabot kaptak (vagy 3 hetente 15 mg/ttkg-

ot, ha a bevacizumabot 3 hetente az 1-5. napokon adott, 1,25 mg/m² dózisú topotekánnal kombinálva alkalmazták), majd folyamatosan kapták a bevacizumabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszokként elvégzett feltáró analízise valamennyi kohorszban (paklitaxel, topotekán és PLD) javulást mutatott bevacizumab hozzáadásával. Az eredmények a 24. táblázatban kerültek összefoglalásra.

24. táblázat A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszokként végzett feltáró analízise

	KT	KT+BV
Paklitaxel	n = 115	
Medián PFS (hónapok)	3,9	9,2
Relatív házárd (95% CI)	0,47 [0,31, 0,72]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,2	22,4
Relatív házárd (95% CI)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotekán	n = 120	
Medián PFS (hónapok)	2,1	6,2
Relatív házárd (95% CI)	0,28 [0,18, 0,44]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,3	13,8
Relatív házárd (95% CI)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n = 126	
Medián PFS (hónapok)	3,5	5,1
Relatív házárd (95% CI)	0,53 [0,36, 0,77]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	14,1	13,7
Relatív házárd (95% CI)	0,91 [0,61, 1,35]	

Cervix-karcinóma

GOG-0240

A kemoterápiával kombinált (paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és topotekán) Avastin hatásosságát és biztonságosságát perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus cervix-karcinómában a GOG-0240 randomizált, négy-karú, nyílt, multicentrikus fázis III vizsgálat értékelte.

A vizsgálatba összesen 452 beteget randomizáltak, akik az alábbi kezeléseket valamelyikében részesültek:

- Paklitaxel 135 mg/m² 24 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² iv. a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² iv. a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² iv. az első napon, 3 hetente
- Paklitaxel 135 mg/m² 24 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² iv. a második napon, valamint bevacizumab 15 mg/kg iv. a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² iv. a második napon, valamint bevacizumab 15 mg/kg iv. a második napon, 3 hetente, vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás iv. infúzióban az első napon és ciszplatin 50 mg/m² iv. az első napon, valamint bevacizumab 15 mg/kg iv. az első napon, 3 hetente

- Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás iv. infúzióban az első napon és topotekán 0,75 mg/ m² 30 perces iv. infúzióban az 1-3. napokon, 3 hetente
- Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás iv. infúzióban az első napon és topotekán 0,75 mg/ m² 30 perces iv. infúzióban az 1-3. napokon, valamint bevacizumab 15 mg/kg iv. az első napon, 3 hetente

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknek perzisztáló-, kiújuló- vagy metasztatikus squamosus sejtes-, adenosquamosus cervix karcinómájuk vagy cervix adenokarcinómájuk kuratív sebészi beavatkozásra és/vagy sugárterápiára nem volt alkalmas, és akik korábban nem kaptak bevacizumabot vagy más VEGF inhibitorot vagy VEGF receptort célzó szert.

A betegek median életkora 46,0 (tartomány: 20-83) év volt a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 48,0 (tartomány: 22-85) év a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban. A betegek 9,3%-a volt 65 évnél idősebb a csak kemoterápiában részesülő csoportban, és 7,5%-a a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban.

A kezdetben beválasztott 452 beteg nagy része fehér bőrű volt (80% a csak kemoterápiában részesülő csoportban, és 75,3% a a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban), squamosus sejtes karcinómával (67,1% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 69,6% a a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban), perzisztáló/kiújuló betegséggel (83,6% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 82,8% a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban), 1-2 metasztázissal (72,0% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 76,2% a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban), nyirokcsomó érintettséggel (50,2% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 56,4% a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban), és ≥6 hónapos platina-mentes időszakkal (72,5% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 64,4% a kemoterápia + Avastin-kezelésben részesülő csoportban).

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés és az objektív válaszarány. Az elsődleges elemzésből és a követési elemzésből származó eredményeket az Avastin-kezelés és a vizsgálati kezelések szerint a 25. illetve a 26. táblázat mutatja.

25. táblázat A GOG-0240 vizsgálat hatásossági eredményei az Avastin-kezelés szerint

	Kemoterápia (n = 225)	Kemoterápia + <u>Avastin</u> (n = 227)
<u>Elsődleges végpont</u>		
Teljes túlélés – Elsődleges elemzés⁶		
Medián (hónapok) ¹	12,9	16,8
Relatív hazard (95%-os CI)	0,74 [0,58, 0,94] (p-érték ⁵ = 0,0132)	
Teljes túlélés – Kontrollvizsgálati elemzés⁷		
Medián (hónapok) ¹	13,3	16,8
Relatív hazard (95%-os CI)	0,76 [0,62, 0,94] (p-érték ^{5,8} = 0,0126)	
<u>Másodlagos végpontok</u>		
Progressziómentes túlélés - Elsődleges elemzés⁶		
Medián PFS (hónapok) ¹	6,0	8,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,66 [0,54, 0,81] (p-érték ⁵ <0,0001)	
Legjobb teljes válaszarány - Elsődleges elemzés⁶		
Reagálók (Válaszarány ²)	76 (33,8 %)	103 (45,4 %)
A válaszarányok 95%-os CI-a ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Válaszarányok különbsége	11,60%	
A válaszarányok különbségének 95%-os CI-a ⁴	[2,4%, 20,8%]	
p-érték (Khí-négyzet teszt)	0,0117	

¹ Kaplan-Meier-féle módszerrel becsült érték

² Megerősített CR-t és PR-t, mint legjobb teljes választ mutató betegek és a betegek százalékos aránya, A százalékos arányt a vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek száma alapján számították ki

³ 95% CI, egymintás binomiális Pearson-Clopper módszerrel meghatározott próba

⁴ A két arány közti különbségre Hauck-Anderson módszerrel meghatározott közelítő 95% CI

⁵ Lograng teszt (stratifikált)

⁶ Az elsődleges elemzést 2012. december 12-i adatzárással végezték, és ezt tekintették a végső elemzésnek

⁷ A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték

⁸ A p-érték kizárólag leíró célzattal került feltüntetésre

26. táblázat A GOG-0240 vizsgálat teljes túlélési eredményei a vizsgálati kezelések szerint

Kezelés összehasonlítás	Egyéb tényező	Teljes túlélés – Elsődleges elemzés ¹	Teljes túlélés – kontrollvizsgálati elemzés ²
		Relatív hazard (95%-os CI)	Relatív hazard (95%-os CI)
Avastin vs. Avastin nélkül	Ciszplatin+Paklitaxel	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 vs.14,3 hónap; p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 vs.15,0 hónap; p = 0,0584)
	Topotekán+Paklitaxel	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 vs. 11,9 hónap; p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 vs. 12,0 hónap; p = 0,1342)
Topotekán+Paklitaxel vs. Ciszplatin+Paklitaxel	Avastin	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 vs. 17,5 hónap; p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 vs 17,5 months; p = 0,3769)
	Avastin nélkül	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 vs.14,3 hónap; p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 vs 15,0 months; p = 0,6267)

¹ Az elsődleges elemzést 2012. december 12-i adatzárással végezték, és ezt tekintették a végső elemzésnek

² A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték, az összes p-érték kizárólag leíró célzattal került feltüntetésre

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Avastin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőkarcinómában, a vastagbél és végbél adenokarcinómájában, tüdőkarcinómában (kissejtes és nem kissejtes karcinóma), vese és vesemedence karcinómában (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatosus, világossejtes sarcoma, mesoblastic nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora), petefészek karcinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok), petevezeték karcinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok), peritonealis karcinómában (kivéve blastomák és sarcomák), cervix karcinómában és méhtest karcinómában.

„High-grade” glioma

Nem figyeltek meg tumorelles aktivitást abban a két korábbi vizsgálatban, melyben összesen 30, 3 évesnél idősebb, relapszált vagy progresszív „high-grade” gliomában szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal és irinotekánnal (CPT-11). Nincs elegendő információ a bevacizumab biztonságosságának és hatásosságának meghatározásához újonnan diagnosztizált „high-grade” gliomában szenvedő gyermekeknél.

- Egy egykarú vizsgálatban (PBTC-022), 18 kiújuló vagy progresszív, nem a hídban elhelyezkedő (non-pontine) „high-grade” gliomában (köztük 8 glioblastomában [WHO IV fokozat], 9 anaplasztikus astrocytomában [III fokozat] és 1 anaplasztikus oligodendrogliomában [III fokozat]) szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/kg) két hét különbséggel majd bevacizumab és CPT-11 (125-350 mg/m²) kombinációjával kéthetente egyszer a progresszióig. Objektív radiológiai választ (részleges vagy teljes) nem tapasztaltak (MacDonald kritériumok). A toxicitás és mellékhatások között artériás hipertensio és fáradtság, valamint központi idegrendszeri ischaemia akut neurológiai deficittel fordult elő.

- Egy retrospektív, egy intézmény betegeit magába foglaló sorozatban (2005-től 2008-ig) 12 relapszált vagy progresszív „high-grade” gliomában szenvedő (köztük 3 WHO IV fokozat, 9 III fokozat) gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/kg) és irinotekánnal (125 mg/m²) kéthetente. Teljes válasz nem volt, 2 esetben részleges választ figyeltek meg (MacDonald kritériumok).

Egy randomizált, fázis II, összesen 121, 3 éves vagy idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliomában (HGG) szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO25041) a betegeket műtétet követően sugárterápiával és adjuváns temozolomiddal (T) kezelték bevacizumab adása mellett vagy anélkül: 10 mg/ttkg 2 hetente intravénásan adva.

A vizsgálat elsődleges végpontjában, az eseménymentes túlélésben (EFS) nem mutatkozott szignifikáns javulás (a Központi Radiológiai Értékelő Bizottság (CRRC) értékelése alapján) a bevacizumab sugárkezelés és temozolomid (RT/T) mellé történő adásakor, az önmagában alkalmazott RT/T terápiához képest (HR = 1,44; 95% CI: 0,90; 2,30). Ezek az eredmények összhangban voltak a különféle szenzitivitási analízisekből, továbbá a klinikailag releváns alcsoportokból származó adatokkal. Az eredmények egyetlen másodlagos végpont tekintetében (vizsgáló által megállapított EFS, ORR és OS) sem mutattak javulást a bevacizumab és RT/T kezelési kar esetében, a csak RT/T terápiás karhoz képest.

Az Avastin hozzáadása az RT/T terápiához nem mutatott klinikai előnyöket a BO25041 vizsgálat során a 60 értékelhető, újonnan diagnosztizált supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliomában (HGG) szenvedő beteg gyermek esetében (lásd 4.2 pont, a gyermekgyógyászati felhasználásra vonatkozó információk).

Lágyrész sarcoma

Egy randomizált, fázis II, összesen 154, 6 hónapos vagy idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO20924) a gyermekeket standard terápiával (IVADO/IVA indukciós kezelés +/- helyi kezelés, melyet vinorelbin és ciklofoszfamid fenntartó kezelés követ) kezelték bevacizumabbal vagy anélkül (2,5 mg/ttkg hetente), a kezelés teljes időtartama megközelítőleg 18 hónap volt. A végleges elsődleges analízisnél az elsődleges végpontban, az eseménymentes túlélésben (EFS) a független központi értékelés alapján nem mutatkozott szignifikáns eltérés a két kezelési csoport között, 0,93 relatív házard értékkel (95% CI: 0.61, 1.41; p-érték = 0.72). A független központi értékelés alapján a teljes válaszarányban (ORR) mutatkozó eltérés 18% volt (CI: 0,6%, 35,3%) a két kezelési csoport között annál a néhány betegeknél, akik a vizsgálat megkezdésekor értékelhető tumorral rendelkeztek, és bármilyen helyi kezelést megelőzően bizonyított választ mutattak: 75 betegből 27 beteg a kemoterápiás karon (36.0%, 95% CI: 25.2%, 47.9%) és 63 betegből 34 beteg a bevacizumab + kemoterápiás karon (54.0%, 95% CI: 40.9%, 66.6%). Ebben a betegpopulációban a bevacizumab hozzáadása a kemoterápiához a teljes túlélés (OS) végső elemzésekor nem mutatott szignifikáns klinikai előnyt.

A BO20924 vizsgálat során az Avastin hozzáadása a standard terápiához nem mutatott klinikai előnyöket a 71 értékelhető, metasztatikus rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában szenvedő beteg gyermek (6 hónapos vagy annál idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti) esetében (lásd 4.2 pont a gyermekpopuláció körében való felhasználásra vonatkozó információk).

A nemkívánatos események előfordulásának gyakorisága, beleértve a 3. vagy magasabb súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményeket és súlyos nemkívánatos eseményeket, hasonló volt a két kezelési csoport esetében. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő halálos kimenetelű nemkívánatos esemény, a halálozás minden esetben a betegség progressziójával volt összefüggésbe hozható. Úgy tűnt, hogy a bevacizumab hozzáadása a standard kombinációs kezeléshez tolerálható volt a gyermekek számára.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bevacizumabra vonatkozó farmakokinetikai adatok tíz klinikai vizsgálatból származnak, melyeket szolid tumoros betegek körében végeztek. Mindegyik klinikai vizsgálatban a bevacizumabot iv. infúzióban adták. Az első infúzió időtartama 90 perc volt, de az infúzió sebességét a tolerabilitástól tették függővé. A bevacizumab farmakokinetikája lineáris volt az 1-10 mg/ttkg dózistartományban.

Eloszlás

A centrális térfogat (V_c) jellemző értéke 2,73 l és 3,28 l volt nők ill. férfiak esetében, amely az IgG molekula és más monoklonális antitestek esetében leírt tartományon belül van. A perifériás térfogat (V_p) jellemző értéke 1,69 l és 2,35 l volt nők ill. férfiak esetében, amikor a bevacizumabot daganatellenes szerekkel együtt adták. Testtömeg szerint korrigálva a férfiak V_c -értéke nagyobb volt (+ 20%), mint a nőké.

Biotranszformáció

A bevacizumab metabolizmusának értékelése nyulakon azt mutatta, hogy egyszeri iv. adag ^{125}I -bevacizumab után a metabolikus profil hasonló a natív, VEGF-hez nem kötődő IgG molekula esetében várhatóhoz. A bevacizumab metabolizma és eliminációja hasonló az endogén IgG molekulához, vagyis elsődlegesen proteolitikus katabolizmus a szervezet egészében, beleértve az endotheliális sejteket is, és nem korlátozódik elsődlegesen a vesén és a májon át történő eliminációra. Az IgG-nek az FcRn-receptorhoz való kötődése eredményezi egyrészt a molekula védelmét a sejtszintű metabolizmussal szemben, másrészt az IgG hosszú terminális felezési idejét.

Elimináció

A clearance értéke átlagosan 0,188 és 0,220 l/nap nők ill. férfiak esetében. Testtömeg szerint korrigálva a férfi betegek bevacizumab clearance értéke nagyobb volt (+ 17%), mint a nőké. A két-kompartment modell szerint az eliminációs felezési idő 18 nap egy átlagos nőbetegnél és 20 nap egy átlagos férfi beteg esetében.

Az alacsony albuminszint és magas tumortömeg általában jellemzik a betegség súlyosságát. A bevacizumab clearance-e körülbelül 30%-kal nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek alacsony volt a szérum albumin-szintjük és 7%-kal magasabb azoknál, akiknek nagyobb volt a tumortömegük, összehasonlítva egy jellemző beteggel, aki medián albuminszinttel és tumortömeggel rendelkezik.

Farmakokinetika különleges populációk esetén

A populációs farmakokinetikai tulajdonságokat felnőtteknél és gyermekeknél vizsgálták, hogy értékeljék a demográfiai jellemzők hatását. Felnőtteknél az eredmények nem mutattak jelentős, a bevacizumab farmakokinetikájában mutatkozó, életkortól függő különbségeket.

Vesekárosodás

A bevacizumab farmakokinetikáját vesekárosodott betegeken nem vizsgálták, mivel a vesének nincs lényeges szerepe a bevacizumab metabolizmusában és kiválasztásában.

Májkárosodás

A bevacizumab farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgálták, mivel a májnak nincs lényeges szerepe a bevacizumab metabolizmusában és kiválasztásában.

Gyermekek és serdülők

A bevacizumab farmakokinetikáját 152 gyermeknél, serdülőnél és fiatal felnőttél (7 hónaptól 21 éves korig, 5,9 kg-tól 125 kg-ig), 4 klinikai vizsgálatban értékelték egy populációs farmakokinetikai modell alkalmazásával. A farmakokinetikai eredmények azt mutatják, hogy a bevacizumab testsúlyra normalizált (kisebb testtömegnél alacsonyabb expozíció) clearance-e és eloszlási térfogata hasonló volt a gyermekek és a fiatal felnőttek esetében. A testsúly figyelembe vétele mellett az életkor nem befolyásolta a bevacizumab farmakokinetikáját.

A bevacizumab farmakokinetikáját jól jellemezte az alkalmazott gyermekgyógyászati farmakokinetikai modell 70 betegnél (1,4-17,6 év közötti, 11,6-77,5 kg közötti) a BO20924 vizsgálatban és 59 betegnél (1-17 év közötti; 11,2-82,3 kg közötti) a BO25041 vizsgálatban. Azonos dózis mellett a bevacizumab-expozíció a BO20924 vizsgálatban általánosságban alacsonyabb volt, mint egy tipikus felnőtt beteg esetében. A BO25041 vizsgálatban a bevacizumab-expozíció hasonló volt egy tipikus felnőtt beteg esetében azonos dózis mellett tapasztalható expozícióhoz. A bevacizumab-expozíció mindkét vizsgálat esetében csökkenő tendenciát mutatott a testtömeg csökkenésével.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Cynomolgus majmokon (jávai makákó majom) végzett, maximum 26 hetes időtartamú vizsgálatokban physealis dysplasiát figyeltek meg nyílt növekedési lemezzel rendelkező fiatal állatokon, a várt átlagos humán terápiás szérumszintnél alacsonyabb bevacizumab szérumszinteknél. Nyulaknál a bevacizumab gátolta a sebgyógyulást a javasolt klinikai adagoknál kisebb adagok esetén. A sebgyógyulásra gyakorolt hatás teljes mértékben reverzibilisnek bizonyult.

Nem végeztek vizsgálatokat a bevacizumab mutagén, vagy karcinogén hatására vonatkozóan.

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat állatokon a fertilitásra gyakorolt hatásra vonatkozóan. A női fertilitásra gyakorolt káros hatás azonban várható, mert az ismételt adagokkal végzett toxicitási vizsgálatokban az ovarialis folliculusok érésének gátlását, a sárgatest csökkenését/hiányát és az ovarium és uterus egyidejű súlycsökkenését figyelték meg, valamint csökkent a menstruációs ciklusok száma is.

A bevacizumab embriotoxikus és teratogén hatású volt nyulaknál. A megfigyelt hatások a következők voltak: anyai és magzati súlycsökkenés, nagyobb számú felszívódott magzat és a specifikus makroszkópos és csontrendszeri magzati elváltozások nagyobb gyakorisága. Káros magzati elváltozásokat észleltek minden vizsgált adaggal, ezek közül a legkisebb adag kb. 3-szor magasabb átlagos szérumszintnél eredményezett, mint emberen a 2 hetente adott 5 mg/ttkg adag. A forgalombahozatal után megfigyelt magzati fejlődési rendellenességekre vonatkozó információk a 4.6 pontban (*Termékenység, terhesség és szoptatás*), valamint a 4.8 pontban (*Nemkívánatos hatások, mellékhatások*) találhatóak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Trehalóz-dihidrát
nátrium-foszfát
poliszorbát 20
injekcióhoz való víz.

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A bevacizumab bomlási profilja koncentrációfüggő volt, ha glükóz oldattal (5%) hígították.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg (bontatlan)

3 év.

Hígított gyógyszer

Felbontást követően, 9 mg/ml (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldatban a készítmény kémiai és fizikai stabilitása 2 °C – 8 °C között 30 napig, valamint 2 °C – 30 °C között további 48 órán keresztül megmaradt. Mikrobiológiai okokból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, az eltartási idő hossza és az eltartás feltételei a felhasználó felelősségét képezik. Általában nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2 °C - 8 °C közötti hőmérsékleten tárolni, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml oldat butil gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I típusú üveg), mely 100 mg bevacizumabot tartalmaz.

16 ml oldat butil gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I típusú üveg), mely 400 mg bevacizumabot tartalmaz.

Egy csomagolási egység 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ne rázza fel az injekciós üveget!

Az Avastin-t egészségügyi szakembernek, az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében aszeptikus technikát alkalmazva kell elkészítenie. Steril tűt és fecskendőt kell használni az Avastin elkészítéséhez.

A szükséges mennyiségű bevacizumabot fel kell szívni és hígítani a szükséges beadási térfogat eléréséig injekcióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldattal. A végleges, beadásra kerülő bevacizumab oldat koncentrációját 1,4 mg/ml-16,5 mg/ml-es tartományon belül kell tartani. Az esetek többségében a szükséges mennyiségű Avastin injekcióhoz való 0,9%-os nátrium-klorid oldattal 100 ml össztérfogatra hígítható.

A parenterálisan alkalmazott gyógyszerkészítményeket a beadás előtt ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaznak-e szabad szemmel látható szilárd részecskéket, illetve, hogy az oldat nem színeződött-e el.

Nem figyeltek meg inkompatibilitást az Avastin és a polivinil-kloridból vagy poliolefinből készült infúziós zsákok vagy szerelékek között.

Az Avastin egyszer használatos gyógyszer, mivel a készítmény nem tartalmaz tartósítószert. Bármilyen fel nem használt gyógyszerkészítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/300/001 – 100 mg/4 ml injekciós üveg
EU/1/04/300/002 – 400 mg/16 ml injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. január 12.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. november 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Genentech, Inc.
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
Amerikai Egyesült Államok

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056
Amerikai Egyesült Államok

F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
Svájc

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
Singapore 637394
Szingapúr

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barrel-Str. 1,
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bevacizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db injekciós üveg (4 ml)
100 mg/4 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A gyógyszer nem tartalmaz tartósítószeret.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Olvassa el a betegtájékoztatót a gyógyszer hígítás utáni eltarthatóságára vonatkozóan.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/300/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab
i.v.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bevacizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát, poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db injekciós üveg (16 ml)
400 mg/16 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A gyógyszer nem tartalmaz tartósítószeret.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Olvassa el a betegtájékoztatót a gyógyszer hígítás utáni eltarthatóságára vonatkozóan.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
Az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/04/300/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab
i.v.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg/16 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Avastin 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bevacizumab

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármely mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Avastin és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Avastin alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Avastin-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Avastin-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Avastin és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Avastin hatóanyaga a bevacizumab, mely egy humanizált monoklonális antitest (egy bizonyos típusú fehérje, amelyet normál esetben az immunrendszer termel, hogy a szervezetet megvédje a fertőzésektől és a rosszindulatú daganatoktól). A bevacizumab szelektíven kötődik egy fehérjéhez, az úgynevezett humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktorhoz (VENF), ami a vér- és nyirokerek belső falán található a szervezetben. A VENF fehérje hatására érhálózat alakul ki a daganatban; ezek az erek juttatják el a daganathoz a tápanyagokat és az oxigént. Ha a bevacizumab kötődik a VENF-hez, megakadályozza a tápanyagokat és az oxigént szállító vérerek kifejlődését és növekedését a daganatban, és ezáltal megelőzi a daganat növekedését.

Az Avastin-t előrehaladott, rosszindulatú vastagbél- vagy végbéldaganatban szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. Az Avastin-t fluoropirimidint tartalmazó kemoterápiás kezeléssel kombinálva adagolják.

Az Avastin-t felnőtt betegeknél az áttétet adó emlődaganat kezelésére is alkalmazzák. Ha emlődaganatban szenvedő betegek kezelésére használják, egy kemoterápiás gyógyszerrel, a paklitaxellel vagy a kapecitabinnal kombinálják.

Az Avastin-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdődaganat kezelésére is. Az Avastin-t platina-tartalmú kemoterápiával együtt alkalmazzák.

Az Avastin-t felnőtt betegeknél az előrehaladott nem kissejtes tüdődaganat kezelésére is alkalmazzák, amikor a daganatos sejtekben az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) nevű fehérje specifikus mutációja áll fenn. Az Avastin-t erlotinibbel kombinálva fogják alkalmazni.

Az Avastin-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott vesedaganat kezelésére is. Ha vesedaganatban szenvedő betegeknél alkalmazzák, egy másik típusú gyógyszerrel, az interferonnal adják együtt.

Az Avastin-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott, hám eredetű petefészek, petevezeték vagy elsődleges hashártyadaganat kezelésére is. Hám eredetű petefészek, petevezeték vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő betegeknél az Avastin-t karboplatinval és paklitaxellel kombinálva alkalmazzák.

Azoknál az előrehaladott hám eredetű petefészek, petevezeték vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a betegség kiújulása legalább 6 hónappal az utolsó platina tartalmú kemoterápiás kezelés után történt, az Avastin karboplatinval és gemcitabinnal vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinációban kerül alkalmazásra.

Azoknál az előrehaladott hám eredetű petefészek, petevezeték vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a betegség az utolsó platinát tartalmazó kemoterápiás kezelés után 6 hónapon belül újult ki, az Avastin-t paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva alkalmazzák.

Az Avastin-t felnőtt betegeknél alkalmazzák a fennmaradó-, kiújuló- vagy áttétet adó méhnyakrák kezelésére is. Az Avastin-t paklitaxellel és ciszplatinnal, vagy olyan betegeknél, akik nem részesülhetnek platina-kezelésben, paklitaxellel és topotekánnal kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Avastin alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Avastin-t:

- ha allergiás (túlérzékeny) a bevacizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely segédanyagára.
- ha allergiás (túlérzékeny) a kínai hörcsög petefészek sejtekben előállított készítményekre vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitestre.
- ha terhes.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Avastin alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Lehetséges, hogy az Avastin fokozza a bélfal kilyukadásának veszélyét. Ha olyan betegsége van, mely gyulladást okoz a hasüregben (pl. divertikulitisz, gyomorfekély, kemoterápiát kísérő vastagbélgyulladás), beszélje meg kezelőorvosával.
- Az Avastin megnövelheti annak a kockázatát, hogy két szerv vagy ér között abnormális kapcsolat vagy összeköttetés fejlődik ki. Amennyiben Ön fennmaradó-, kiújuló- vagy áttétet adó méhnyakrákban szenved, megnövekedhet annak kockázata, hogy a hüvely és a bél valamely szakasza között összeköttetés alakul ki.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a vérzés veszélyét vagy a sebgyógyulási szövődmények előfordulását műtét után. Ha a közeljövőben műtéten fog átesni, vagy ha nagyobb műtétje volt az elmúlt 28 napban vagy ha a műtéti sebe még nem gyógyult be, nem kaphatja ezt a gyógyszert.
- Az Avastin megnövelheti a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben kialakuló súlyos fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha Önnél kilyukadt a bélfal, vagy sebgyógyulási zavara volt.
- Az Avastin növelheti a magasvérnyomás előfordulását. Ha magasvérnyomása van, mely vérnyomáscsökkentőkkel nehezen kezelhető, beszéljen kezelőorvosával. Fontos, hogy az Avastin-kezelés megkezdése előtt vérnyomását megfelelően beállítsák.

- Ha Önnek aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a fehérjevizelés kockázatát, különösen ha már magas vérnyomása is van.
- A vérrögök kialakulásának kockázata az artériájában (ez egy értípus) megnövekedhet, ha Ön 65 évesnél idősebb, ha Ön cukorbeteg, vagy már előfordult Önnel, hogy vérrög képződött az artériájában. Beszéljen kezelőorvosával, mivel a vérrögök szívinfarktust és sztrókot okozhatnak.
- Az Avastin a vénákban (ez egy értípus) is megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát.
- Ez a gyógyszer vérzést, különösen a rosszindulatú daganattal összefüggő vérzést okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek vagy családtagjainak vérzéssel kapcsolatos problémái vannak, vagy ha bármilyen okból vérhígító készítményt szed.
- Lehetséges, hogy az Avastin vérzést okozhat az agyban vagy az agy körül. Konzultáljon kezelőorvosával amennyiben az agyat érintő áttétes daganata van.
- Lehetséges, hogy az Avastin megnövelheti a vérzés kockázatát a tüdőben, amely a köhögést vagy a véres köpetet is magába foglalja. Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, ha ezen tünetek korábban is jelentkeztek.
- Az Avastin fokozhatja a szívgyengeség kialakulásának veszélyét. Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon róla, ha valaha antraciklineket kapott (például doxorubicint, ami egy bizonyos típusú kemoterápia, melyet egyes daganatok kezelésére alkalmaznak) vagy mellkas besugárzást kapott vagy szívbetegsége van.
- Ez a gyógyszer fertőzések kialakulását és a neutrofilek (egyfajta vérsejt, amely a baktériumok elleni védelemben fontos) számának csökkenését okozhatja.
- Lehetséges, hogy az Avastin túlérzékenységet (beleértve az anafilaxiás sokkot) és/vagy infúzióval kapcsolatos (a gyógyszer infúzióban történő beadásával összefüggő) reakciót okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban már tapasztalt olyan problémákat injekció beadása után, mint szédülés/ájulásérzet, légszomj, duzzanat vagy bőrkíütés.
- Egy ritka ideggyógyászati mellékhatást, a posterior reverzibilis encefalopátia szindrómát (PRES), összefüggésbe hozták az Avastin-kezeléssel. Ha magas vérnyomással járó vagy magas vérnyomástól függetlenül jelentkező fejfájása, látásromlása, zavartsága vagy görcsrohamai vannak, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kérjük, beszéljen kezelőorvosával, ha a fenti megállapítások közül akár egy is vonatkozott Önre a múltban.

Mielőtt Avastin-t kap, vagy az Avastin-kezelés alatt:

- ha fájdalmat érez, vagy érzett a szájában, fogaiban és/vagy állkapcsában, duzzadt vagy sebes a szája belülről, zsibbadtnak vagy nehéznek érzi az állkapcsát, vagy meglazul egy foga, azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának.
- ha a szöveteket is érintő, úgynevezett invazív fogászati vagy szájsebészeti beavatkozás előtt áll, mondja el fogorvosának, hogy Avastin-kezelést kap, különösen akkor, ha egyidejűleg vérbe adott injekcióban biszfoszfonát-kezelést is kap vagy korábban ilyet kapott.

Kezelőorvosa azt tanácsolhatja Önnek, hogy az Avastin-kezelés megkezdése előtt vegyen részt fogászati ellenőrzésen.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és 18 éven aluli serdülőknél az Avastin alkalmazása nem javasolt, mivel biztonságossága és jótékony hatása ennél a betegcsoportnál nem megállapított.

A csontszövet elhalását (oszteonekrózis) jelentették az álkapocscsonton kívüli csontokban 18 évesnél fiatalabb, Avastin-nal kezelt betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és az Avastin

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Az Avastin egyidejű alkalmazása egy másik, szunitinib-maleát (vese- és gyomor-bélrendszeri daganat esetén írják elő) nevű gyógyszerrel súlyos mellékhatásokat okozhat. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a két gyógyszer ne kerüljön együttes alkalmazásra.

Közölje kezelőorvosával, ha platina- vagy taxán-alapú terápiaiban részesül tüdő- vagy áttétet adó emlődaganat kezelésére. Ezen terápiaák Avastin-nal történő együttes alkalmazása növelheti a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sugárkezelésben részesült nemrégiben vagy jelenleg is kezelés alatt áll.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem szabad alkalmaznia ezt a gyógyszert, ha terhes. Az Avastin károsíthatja a magzatot azzal, hogy meggátolja az újabb vérerek kialakulását. A kezelőorvos meg fogja beszélni Önnel, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon az Avastin-kezelés folyamán és még hat hónapig az utolsó adag Avastin alkalmazása után.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy a gyógyszerrel való kezelés során terhes lett, vagy ha gyermeket tervez a közeljövőben.

Nem szoptathatja csecsemőjét az Avastin-kezelés során és még hat hónapig az utolsó Avastin adag alkalmazása után, mert a készítmény hatással lehet a csecsemő növekedésére és fejlődésére.

Az Avastin károsíthatja a női fogamzóképeséget. További információért forduljon kezelőorvosához.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem állapították meg, hogy az Avastin csökkenti a gépjárművezetéshez és az eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor az Avastin alkalmazása során aluszékonyságról és ájulásról számoltak be. Amennyiben Ön olyan tüneteket tapasztal, melyek befolyásolják látását, koncentrációs- vagy reakciókészségét, a tünetek megszűnéséig ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket.

Fontos információk az Avastin egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Avastin-t?

Adagolás és a beadás gyakorisága

Az Avastin szükséges adagja az Ön testtömegétől és a kezelendő daganat típusától függ. Az ajánlott adag 5 mg, 7,5 mg, 10 mg vagy 15 mg testtömeg-kilogrammonként. A kezelőorvos az Önnek megfelelő Avastin adagot fogja rendelni. Két vagy háromhetente egyszer fog Avastin-kezelést kapni. Az infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre; ezt a kezelést mindaddig kaphatja, amíg az Avastin gátolni képes a daganat növekedését. A kezelőorvos ezt megbeszéli Önnel.

A beadás helye és módja

Ne rázza fel az injekciós üveget! Az Avastin egy koncentrátum, melyből oldatos infúzió készül. Az Önnek előírt adagtól függően az Avastin-t tartalmazó injekciós üveg egy részét, vagy teljes tartalmát az alkalmazás előtt nátrium-klorid oldattal hígítják. Ezt a hígított Avastin oldatot a kezelőorvos vagy a nővér fogja Önnek beadni intravénás infúzióban (vénába adagolt cseppek). Az első infúziót 90 perc alatt adják be Önnek. Amennyiben ezt jól tolerálja, a második infúzió 60 perc alatt beadható. A következő infúziókat már 30 perc alatt is be lehet adni.

Az Avastin-kezelést átmenetileg abba kell hagyni

- ha súlyos magasvérnyomása alakul ki, melyet vérnyomáscsökkentő szerekkel szükséges kezelni,
- ha műtét után a sebe nem megfelelően gyógyul,
- ha Ön műtéten esik át.

Az Avastin-kezelést véglegesen abba kell hagyni

- ha súlyos magasvérnyomás lép fel, mely nem reagál a magasvérnyomás elleni gyógyszerekkel történő kezelésre, vagy ha hirtelen nagyfokú vérnyomás emelkedés lép fel,
- ha fehérje jelenik meg a vizeletében, mely vizenyővel jár együtt,
- ha a bélfal kilyukad,
- ha kóros, csőszerű összeköttetés vagy járat (fisztula) alakul ki a légcső és a nyelőcső között, a belső szervek és a bőr között, a hüvely és a bél valamely szakasza között, más, normálisan egymással összeköttetésben nem lévő szövetek között, melyet a kezelőorvos súlyosnak ítél,
- ha súlyos fertőzés alakul ki a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben,
- ha vérrög keletkezik az artériákban,
- ha vérrög keletkezik a tüdőerekben,
- ha bármilyen súlyos vérzés alakul ki.

Ha az előírtnál több Avastin-t adtak Önnek

- súlyos migrén fejlődhet ki. Ha ez megtörténik, azonnal közölje kezelőorvosával, gyógyszerészával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha kimarad az Avastin egy adagja

- a kezelőorvos fogja eldönteni, hogy mikor kapja meg a következő Avastin adagot. Ezt kezelőorvosával kell megbeszélnie.

Ha idő előtt abbahagyja az Avastin alkalmazását

Az Avastin-kezelés befejezése leállíthatja a daganat növekedésére kifejtett hatást. Ne hagyja abba az Avastin-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, melyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg, amikor az Avastin-t kemoterápiával kombináltan adták. Ez nem jelenti azt, hogy ezeket a mellékhatásokat biztosan az Avastin okozta.

Allergiás reakciók

Ha allergiás reakció jelentkezik Önnél, azonnal mondja el kezelőorvosának, vagy az egészségügyi személyzet egyik tagjának. A tünetek a következők lehetnek: nehézlégzés vagy mellkasi fájdalom. Előfordulhat, hogy a bőr kivörösödését, kipirulását vagy bőrkkiütést, hidegrázást vagy borzongást, hányingert vagy hányást, duzzadást, szédülést, szapora szívverést és eszméletvesztést tapasztal.

Azonnal segítséget kell kérnie, ha az alábbiakban említett mellékhatások bármelyike fellép Önnél.

Súlyos mellékhatások, melyek **nagyon gyakoriak lehetnek** (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet):

- magasvérnyomás,
- zsibbadás vagy bizsergő érzés a kezekben vagy a lábakon,
- a sejtek számának csökkenése a vérben, beleértve a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejteket (ez lázzal járhat), és a véralvadásban szerepet játszó sejteket,
- gyengeségérzet és kimerültség,
- fáradtság,
- hasmenés, hányinger, hányás és hasi fájdalom.

Súlyos mellékhatások, melyek **gyakoriak** lehetnek (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- bélperforáció,
- vérzés, ideértve a tüdővérzést is a nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegeknél,
- vérrög okozta artéria-elzáródás,
- vérrög okozta véna-elzáródás,
- tüdőerek vérrög okozta elzáródása,
- a láb ereinek vérrög okozta elzáródása,
- szívelégtelenség,
- műtétet követő sebgyógyulási problémák,
- vörösség, hámlás, érzékenység, fájdalom vagy hólyagok kialakulása az ujjakon vagy a lábakon,
- a vörösvértestek számának csökkenése a vérben,
- gyengeség,
- gyomor- és bélbetegség,
- izom- és ízületi fájdalom, izomgyengeség,
- szomjúságérzessel és/vagy csökkent vagy sötét vizelet ürítésével járó szájszárazság,
- a szájat, a beleket, a tüdőt, a légutakat, az ivarszerveket és a húgyutakat borító nyálkahártya gyulladása,
- sebek a szájban és csőszerű összeköttetés a szájból a gyomorba, amely fájdalmas lehet és nyelési nehézséget okoz,
- fájdalom, mint pl. fejfájás, hátfájás, kismencedei fájdalom és a végbél területének fájdalma,
- helyi genny felhalmozódás,
- fertőzés, és főleg a vérben vagy a húgyhólyagban jelentkező fertőzés,

- az agy vérellátásának csökkenése vagy agyi érkatasztrófa,
- álmoság,
- orrvérzés,
- szapora szívverés (pulzusszám emelkedés),
- bélelzáródás,
- kóros vizelet leletek (fehérje a vizeletben),
- légszomj vagy alacsony oxigéntartalom a vérben,
- a bőr vagy a bőr mélyebb rétegeinek fertőzése,
- sipoly, kóros, csőszerű összeköttetés a belső szervek és a bőr vagy más, normálisan egymással összeköttetésben nem lévő szövetek között, beleértve a hüvely és a bél közötti összeköttetéseket méhnyakrákban szenvedő betegeknél,
- allergiás reakciók (ráutaló jelei lehetnek: légzési nehézség, arc vörösség, kiütés, alacsony vérnyomás vagy magas vérnyomás, alacsony oxigénszint a vérben, mellkasi fájdalom, vagy hányinger/hányás).

Súlyos mellékhatások, melyek **ritkák lehetnek** (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- hirtelen kialakuló, légzési nehézséggel, duzzadással, szédüléssel, szapora szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel járó súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk).

Súlyos mellékhatások, melyek **gyakorisága nem ismert** (a rendelkezésre álló adatok alapján a gyakoriság nem becsülhető):

- a bőr vagy bőr alatti mélyebb rétegek súlyos fertőzése, különösen, ha lyukak vannak a bélfalon vagy sebgyógyulási problémái vannak,
- negatív hatás a női fogamzóképeségre (lásd a mellékhatások felsorolását tartalmazó alábbi bekezdéseket a további ajánlásokért),
- egy agyi megbetegedés, amely a következő tüneteket okozhatja: görcsrohamok, fejfájás, zavartság és látásromlás (poszterior reverzibilis enkefalopátiás szindróma vagy PRES),
- tünetek, amelyek a normál agyi funkciók változására utalnak (fejfájás, látás megváltozása, zavartság, vagy görcsök) és magas vérnyomás,
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).
- a vesékben a nagyon kicsi erek (hajszálerek) eltömődése,
- rendellenesen magas vérnyomás a tüdőerekben, amely a szív jobb oldalának normálisnál nehezebb működését eredményezi,
- az orrlyukakat elválasztó csontlemez kilyukadása,
- a gyomor- vagy belek kilyukadása,
- a gyomor- vagy vékonybél nyálkahártyáján lévő nyílt seb vagy lyuk (ennek jelei a következők lehetnek: hasi fájdalom, puffadás érzés, fekete, kátrányszerű széklet vagy véres széklet, vagy véres hányás),
- a vastagbél alsó részének vérzése,
- nem gyógyuló léziók az ínyn állkapocscsont érintettségével, amelyek a környező szövetek gyulladásával és fájdalmával együtt jelentkezhetnek (lásd a mellékhatások felsorolását tartalmazó alábbi bekezdéseket a további ajánlásokért),
- epehólyag falának kilyukadása (az általa okozott tünetek lehetnek: hasi fájdalom, láz és hányinger/hányás).

Amint lehet, segítséget kell kérnie, ha az alább említett mellékhatások bármelyike fellép Önnél.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthet), nem súlyos mellékhatások:

- székrekedés,
- étvágycsökkenés,
- láz,
- szemproblémák (beleértve a fokozott könnytermelést),
- változások a beszédben,
- változások az ízézésben,

- orrfolyás,
- bőrszárazság, a bőr hámlása és gyulladása, a bőr elszíneződése,
- testtömeg-csökkenés,
- orrvérzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet), nem súlyos mellékhatások:

- a hang elváltozása és rekedtség.

A 65 évnél idősebb betegeknél a következő mellékhatások megjelenésének nagyobb a kockázata:

- a vérrögök kialakulása az artériákban, amely agyvérzéshez vagy szívrohamhoz vezethet,
- a vérben csökken a fehérvérsejtszám és a véralvadásban szerepet játszó sejtek száma,
- hasmenés,
- hányinger,
- fejfájás,
- fáradtság,
- magas vérnyomás.

Az Avastin ezen kívül a kezelőorvos által végzett laboratóriumi tesztekben is okozhat változásokat. Ezek a következők lehetnek: csökkent fehérvérsejtszám a vérben, elsősorban csökkent neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, mely segít a fertőzések elleni védelemben), fehérije a vizeletben, csökkent vér-kálium, nátrium vagy foszfor (egy ásványi anyag), emelkedett vércukor, emelkedett alkalikus foszfatáz (egy enzim); emelkedett szérum kreatininszint (egy vérvizsgálattal meghatározott fehérije annak ellenőrzése céljából, hogy megfelelő-e a veseműködése) és csökkent hemoglobinszint (a vörösvérsejtekben található vérfesték, ami az oxigént szállítja), mely súlyos is lehet.

Fájdalom a szájban, fogban és/vagy állkapocsban, duzzanatok vagy sebek a szájban, zsibbadt vagy nehéz állkapocs, foglazulás, az állkapocs-csont károsodás (oszteonekrózis) okozta panaszok és tünetek lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ezek közül bármelyiket észleli.

A menopauza (klímáx) előtt álló nők (akiknek van menstruációs ciklusa) azt vehetik észre, hogy havi vérzéseik szabálytalaná válnak vagy kimaradnak, és azt tapasztalhatják, hogy termékenységük károsodott. Amennyiben gyermeket szeretne, ezt a kezelést elkezdése előtt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

Az Avastin daganatos betegségek kezelésére, vérkeringésbe történő befecskendezésre lett kifejlesztve és gyártva. Nem arra tervezték és készítették, hogy a szembe injekciózzák. Ezt az alkalmazási módot nem hagyták jóvá. Amikor az Avastin-t közvetlenül a szembe adják be (nem jóváhagyott alkalmazás) a következő mellékhatások jelentkezhetnek:

- A szemgolyó fertőzése vagy gyulladása,
- A szem vörössége, apró részecskék vagy foltok a látótérben (üvegtesti homály), szemfájdalom,
- Fényfelvillanások homályos látással kísérvé, mely a látás egy részének elvesztéséhez vezet,
- Megnövekedett szembelnyomás,
- Vérzés a szemben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Avastin-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az infúziós oldatot hígítás után azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszer nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, amely általában nem lehet több, mint 24 óra 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve ha a hígítást steril körülmények között végezték. Amennyiben a gyógyszer hígítását steril körülmények között végezték, az Avastin stabilitása 2 °C – 8 °C között 30 napig, valamint további 48 órán keresztül 2 °C – 30 °C közötti hőmérsékleten megmarad.

Ne használja az Avastin-t, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve az oldat elszíneződését észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Avastin

- A készítmény hatóanyaga a bevacizumab. 1 ml koncentrátum 25 mg bevacizumabot tartalmaz milliliterenként, amely az ajánlás szerint hígítva 1,4 - 16,5 mg/ml-nek felel meg. A 4 ml koncentrátum 100 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely az ajánlás szerint hígítva 1,4 mg/ml-nek felel meg. A 16 ml koncentrátum 400 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként, amely az ajánlás szerint hígítva 16,5 mg/ml-nek felel meg.
- Egyéb összetevők: trehalóz-dihidrát, nátrium-foszfát (lásd 2. pont „Fontos információk az Avastin egyes összetevőiről”), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz.

Milyen az Avastin külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Avastin egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. A koncentrátum tiszta, színtelen vagy világosbarna folyadék, gumidugóval lezárt injekciós üvegben. Egy injekciós üveg 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml oldatban, illetve 400 mg bevacizumabot 16 ml oldatban. Az Avastin csomagolása 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barrel-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.