

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Alymsys 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg bevacizumabot* tartalmaz a koncentrátum milliliterenként.

100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

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

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Színtelen vagy sárgás, illetve barnás, opálos folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Alymsys metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómás felnőtt betegek kezelésére javallott, fluoropirimidin-alapú kemoterápiával kombinálva.

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

Az Alymsys kapecitabinnal kombinálva az olyan, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli 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 Alymsys és kapecitabin kombinációjával. A HER2 státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

Az Alymsys platina-alapú kemoterápiához hozzáadva, nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott a hisztológailag túlnyomóan laphámsejtes daganatok kivételével.

Az Alymsys 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 első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Az Alymsys interferon alfa-2a-val kombinálva az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott.

Az Alymsys karboplatinval 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 első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Az Alymsys karboplatinval és gemcitabinnal vagy karboplatinval 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.

Az Alymsys 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).

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

Adagolás

Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

Az Alymsys 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 Alymsys 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 első vonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinálva

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

Az Alymsys 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.

EGFR aktiváló mutációjával együtt járó, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarcinóma első vonalbeli kezelése, erlotinibbel kombinálva

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

A kombinált Alymsys- 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 Alymsys 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

Első vonalbeli kezelés:

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

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

Kiújult platina-érzékeny betegség kezelése

Az Alymsys 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 Alymsys-monoterápia követ a betegség progressziójáig. Az Alymsys javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

Kiújult platina-rezisztens betegség kezelése

Az Alymsys a következő szerek egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel, topotekán (hetente adva) vagy pegilált liposzómás doxorubicin. Az Alymsys javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Ha az Alymsys-t topotekánnal kombinálva adják (a topotekánt 3 hetente az 1–5. napokon adva), az Alymsys 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 Alymsys a következő kemoterápiás kezelések egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és topotekán.

Az Alymsys 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.

Vesekárosodás

A hatásosságot és biztonságosságot vesekárosodott betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A hatásosságot és biztonságosságot májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

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

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

Az alkalmazás módja

Az Alymsys-t intravénásan kell alkalmazni. 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 hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. Az Alymsys 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 könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

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

Az Alymsys-szal kezelt betegeknél fokozódhat a gastrointestinalis perforatio és az epehólyag perforáció kialakulásának veszélye. Az intraabdominalis gyulladásos 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 Alymsys-szal kezelt perzisztáló, 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 betegnél gastrointestinalis perforatio alakul ki.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Az Alymsys-szal 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 gastrointestinalis fistulák (lásd 4.8 pont)

A bevacicumabbal kezelt betegeknél nagyobb lehet a fistulák kialakulásának kockázata. Véglegesen meg kell szakítani az Alymsys-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 a bevacicumab folyamatos alkalmazásáról más fistulákkal bíró betegeknél.

Olyan belső fistulák esetében, melyek nem a gastrointestinalis tractusból indultak ki, az Alymsys-kezelés megszakítása megfontolandó.

Sebgyógyulási szövődmények (lásd 4.8 pont)

A bevacicumab 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.

A bevacicumabbal 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 Alymsys-kezelést végleg abba kell hagyni, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni.

Hypertensio (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek esetében a hypertensio incidenciájának növekedését észlelték. A klinikai biztonságossági adatok szerint a hypertensio incidenciája valószínűleg dózisfüggő. A már meglévő hypertensiót az Alymsys-kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani. A bevacizumab hatásáról nincs adat olyan betegek vonatkozásában, akiknek kontrollálatlan hypertensiójuk volt a kezelés megkezdésekor.

A kezelés során általában ajánlott a vérnyomást ellenőrizni.

A legtöbb esetben a hypertensiót 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 Alymsys-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)

A bevacizumabbal 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 hypertensióval 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 Alymsys-kezelés abbahagyása mellett. A bevacizumab-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Proteinuria (lásd 4.8 pont)

Bevacizumab-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-CTCAE v.3)] proteinuria összefüggésben lehet az adag nagyságával. Ajánlott a proteinuria tesztcsíkos módszerrel történő monitorozása a terápia megkezdése előtt és a kezelés folyamán. A bevacizumabbal 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 accident, CVA), a tranziens ischaemiás attackok (transient ischaemic attack, TIA) és a myocardialis infarctusok (MI) incidenciája nagyobb arányú volt a bevacizumabot és kemoterápiát kombinációban kapó betegek, mint a csak kemoterápiában részesülő betegek esetében.

Azoknál a bevacizumab 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 Alymsys-terápia során.

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

Vénás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegeknél fennállhat a vénás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a tüdőembóliát is.

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

Az Alymsys-kezelést meg kell szakítani életveszélyes (4. fokozatú) thromboemboliás reakciók, köztük tüdőembolia 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

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

A kezeletlen központi idegrendszeri metasztázisos betegeket rutinszerűen kizárták a bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból képző 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 Alymsys-kezelést abba kell hagyni koponyán belüli vérzések esetén.

Nincsenek adatok a bevacizumab biztonságossági profiljával kapcsolatosan veleszületett haemorrhagiás diathesisben, szerzett coagulopathiában szenvedő betegek, illetve olyan betegek esetében, akik teljes dózisu antikoagulans kezelést kaptak thromboemboliájuk kezelésére a bevacizumab-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 bevacizumabot kaptak egyidejűleg (NCI-CTCAE v.3).

Tüdővérzés/haemoptysis

A bevacizumabbal 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 Alymsys-kezelést.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem hypertoniás betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. Az Alymsys-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 bálkamrai 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 Alymsys-szal történő kezelése során.

A legtöbb beteg, akinél pangásos szívelégtelenség alakult ki, metasztatikus emlőkarcinómában 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 emlőkarcinómában 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), illetve anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték bevacizumab és egyes mielotoxikus kemoterápiás kezelések kombinációjával kezelt betegeknél, azokhoz képest, akiket csak kemoterápiával kezeltek. Ezt főleg platina- vagy taxán-alapú kezelésekkkel kombinált alkalmazásnál tapasztalták, nem kissejtes tüdőkarcinóma, metasztatikus emlőkarcinóma kezelése során, illetve paklitaxellel és topotekánnal kombinált alkalmazás esetén perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karcinóma 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 bevacizumabbal kezelt daganatos betegeknél, akiknek többsége korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfónát-kezelést kapott, amivel összefüggésben az állkapocs osteonecrosis azonosított kockázat. Óvatosan kell eljárni az Alymsys és intravénás biszfoszfónátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazásánál.

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

Intravitrealis alkalmazás

Az Alymsys-t nem intravitrealis alkalmazásra tervezték.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Súlyos szemészeti nemkívánatos események egyedi és csoportos eseteit is jelentették a bevacizumab 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, retinaleválás, 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 injektlását követően szisztémás mellékhatásokat, például nem ocularis haemorrhagiát, artériás thromboemboliás reakciókat jelentettek.

Petefészek elégtelenség/termékenység

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

Segédanyagok

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, 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 statisztikailag szignifikáns, sem klinikailag releváns különbség a bevacizumab clearance-ében olyan betegeknél, akik a bevacizumabot monoterápiában kapták, azokhoz a betegekhez hasonlítva, akik a bevacizumabot 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 hypertenziót (hypertensív 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 kezelésekkkel (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 kisesejtes tüdőkarcinóma és metasztatikus emlőkarcinóma kezelése során.

Radioterápia

A bevacizumab és a radioterápia együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg.

EGFR monoklonális antitestek bevacizumab-tartalmú kemoterápiás protokollokkal 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 III. fázisú 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 / Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt (és még 6 hónapig azt követően).

Terhesség

A bevacizumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek klinikai vizsgálati adatok. Állatkísérletek során reprodukciós toxicitást, köztük fejlődési rendellenességet igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy az IgG átjut a placentán, ezért feltételezhető, hogy a bevacizumab gátolja az angiogenezist a magzatban, és így a terhesség alatt alkalmazva vélhetően súlyos születési rendellenességet okoz. A forgalomba hozatal 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 Alysmsys a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bevacizumab kiválasztódik-e a humán 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 bevacizumab 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 III. fázisú, 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 kontrolles csoportban. A bevacizumab-kezelés megszakítása után a petefészek működése a betegek többségénél helyreállt. A bevacizumab-kezelés termékenységre gyakorolt hosszútávú hatásai nem ismertek.

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

A bevacizumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor aluszékonyságot és syncopét jelentettek a bevacizumab 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

A bevacizumab biztonságossági profilját több mint 5700 különböző malignus betegségben szenvedő beteg adatainak alapján állapították meg, akiket a klinikai vizsgálatokban elsősorban bevacizumab 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 tüdőkarcinómában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).
- Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont).

Az összes klinikai vizsgálatot tekintetbe véve a leggyakoribb mellékhatások a bevacizumabbal 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 a bevacizumab 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 gyakoriság 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 a bevacizumab különböző kemoterápiás protokollokkal kombinált alkalmazásával, többféle indikációban történt kezelés esetén.

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

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

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat tartalmazza gyakoriság alapján. A súlyos reakciók definíció alapján azok a mellékhatások, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontrollkarhoz 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 hozatal 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 a bevacizumab súlyosbíthatja ezeket a reakciókat, amikor kemoterápiával kombinálják. Ilyenek például a pegilált liposzómás doxorubicin vagy kapecitabin mellett palmaris-plantaris erythrodysaesthesia 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		Szeepszis, abscessus ^{b,d} , cellulitis, fertőzés, húgyúti fertőzés		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		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, hypomagnesaemia, hyponatraemia	Dehidráció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropátia ^b , dysarthria, fejfájás, dysguesia	Cerebrovasculáris történet, syncope, aluszékonyság		Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ^{a,b,d}	Hypertensív 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-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea, rhinitis, epistaxis, köhögés	Tüdővérzés/haemoptysis ^{b,d} , tüdőembolia, hypoxia, dysphonia ^a				Pulmonalis hypertonia ^a , nasalis septum perforatio ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Rectalis vérzés, stomatitis, obstipatio, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom	Emésztőrendszeri perforatio ^{b,d} , bélperforatio, 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} , exfoliatív dermatitis, száraz bőr, bőr elszíneződés	Palmaris-plantaris erythrodyesthesia 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	Testtömegcsökkenés					

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.

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

^bAz 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 tranzienst ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

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

^dKiegészítő információk az alábbiakban találhatóak a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben.

^eA gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

^fKizárólag 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 parazitafertőzések		Szeepszis, cellulitis, abscessus ^{a,b} , fertőzés, húgyúti fertőzések				Nekrotizáló fasciitis ^c
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Láz, neutropenia, leukopenia, neutropenia ^a , thrombocytopenia	Anaemia, lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúzióval kapcsolatos reakciók ^{a,b,c}		Anafilaxiás sokk		

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dehidráció, hyponatraemia				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropátia ^a	Cerebrovascularis történés, syncope, aluszékonyság, fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ^{a,b,c} , hypertensiv 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-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdővérzés/ haemoptysis ^{a,b} , tüdőembolia, epistaxis, dyspnoea, hypoxia				Pulmonalis hypertonia ^c , nasalis septum perforatio ^c
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom.	Bélperforatio, ileus, bélelzáródás, recto-vaginalis fistulák ^{c,d} , emésztőrendszeri rendellenesség, stomatitis, proctalgia				Emésztőrendszeri perforatio ^{a,b} , emésztőrendszeri fekély ^c , rectalis vérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció ^{b,c}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Sebgyógyulási szövődmények ^{a,b} , palmaris-plantaris erythrodysaesthesia 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		Kismedencei 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 mellékhatások, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontrollkarhoz 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

kontrollcsoporthoz 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.

^aAz 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 infarktust, a tranzienst ischaemiás attackot és más arteriális thromboemboliás reakciókat).

^bTovábbi információk lentebb, a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben találhatók.

^cTovábbi információk a 3. táblázatban „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások” találhatók.

^dA gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása

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

Bevacizumab-kezelés esetén súlyos gastrointestinalis perforációk fordultak elő.

A klinikai vizsgálatok során a GI perforatio kisebb mint 1%-os incidenciájáról számoltak be nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarinómában, legfeljebb 1,3%-os incidenciáról a metasztatikus emlőkarinómában, legfeljebb 2,0%-os incidenciáról a metasztatikus vesesejtes karinómában vagy petefészek-karinómában szenvedő betegeknél, valamint legfeljebb 2,7%-os incidenciáról (beleértve a gastrointestinalis fistulát és tályogot) metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarinómában szenvedő betegeknél. Perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat (GOG-0240 vizsgálat) során a betegek 3,2%-ánál jelentettek gastrointestinalis perforációkat (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 perforációig változott. Néhány esetben alapbetegségként hasüregi gyulladás állt fenn, mely vagy gyomorfekély, tumor nekrosis, diverticulitis, vagy kemoterápia által okozott colitis következtében lépett fel.

Fatális kimenetelű volt a súlyos gastrointestinalis perforációk közel egyharmada, ami az összes bevacizumabbal kezelt beteg 0,2–1%-át jelenti.

A bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis fistulákat (összes súlyossági fokozat) legfeljebb 2%-os incidenciával jelentettek metasztatikus vastagbél-, végbélkarinómában és petefészek karinómában szenvedő betegeknél, de kevésbé gyakran, más típusú daganatokkal bíró betegeknek is közöltek.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a GI-vaginalis fistulák incidenciája 8,3% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknek, és 0,9% a kontroll csoportba tartozó betegek esetében, ezeknek a betegeknek mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült. A bevacizumab + kemoterápiával kezelt csoportban a GI-vaginalis fistulák előfordulása gyakoribb volt azoknál a betegeknek, 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 betegeknek, akiknél GI-vaginalis fistula alakul ki, bélelzáródás is előfordulhat, és sebészi beavatkozás, valamint sztomán át történő tehermentesítés válhat szükségessé.

Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.4 pont)

A bevacizumab 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 gastrointestinalis-vaginalis, vesicalis vagy a női genitális traktussal kapcsolatos fistulák incidenciája 1,8% volt a bevacizumabbal 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 a bevacizumab-kezelés alatt különböző időpontokban jelentették, melyek a bevacizumab-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)

Mint ahogy a bevacizumab hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulást, azokat a betegeket, akiknek 28 napon belül nagy műtétjük volt, kizárták a III. fázisú klinikai vizsgálatokból.

A metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma klinikai vizsgálataiban nem fokozódott a posztoperatív vérzés vagy sebgyógyulási szövődmények kockázata olyan betegeknél, akik a bevacizumab-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 bevacizumabbal 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 a bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 1,1%-ánál figyeltek meg, míg a kontrollkarok 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 kontrollkaron ez az arány 0,1% volt (NCI-CTCAE v.3).

Hypertensio (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban, a JO25567 vizsgálat kivételével, a bevacizumabot 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 a bevacizumabbal kezelt betegek körében 0,4–17,9% között volt. 4. fokozatú hypertensio (hypertensiv krízis) a bevacizumab 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 kis-sejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek esetében a hypertensio összes fokozatát az első vonalbeli kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 77,3%-ánál, míg a csak erlotinibbal kezelt betegek 14,3%-ánál figyelték meg. 3. fokozatú hypertensio a kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 60,0%-ánál, míg a csak erlotinib-kezelésben részesülő betegek 11,7%-ánál fordult elő. 4. vagy 5. fokozatú hypertensios esemény nem fordult elő.

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

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

A bevacizumab-kezelés miatt fellépő hypertensio veszélye nem állt összefüggésben a beteg terápiakezdetén mért kiindulási értékeivel, az alapbetegséggel vagy az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiával.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont)

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

Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődött ki, a tünetek korai felismerése és megfelelő specifikus kezelése pl. a hypertonia kontrollja (amennyiben súlyos nem kontrollált hypertóniával 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. A bevacizumab-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 a bevacizumabbal 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 Alymsys-kezelés megkezdése előtt javasolt a proteinuria vizsgálata. Ha a vizelet proteinszintje ≥ 2 g/24 óra volt, akkor a legtöbb klinikai vizsgálatban a bevacizumab adását mindaddig felfüggesztették, amíg az vissza nem tért a < 2 g/24 óra szintre.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

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

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkal végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú vérzéseket jelentettek a kombinált bevacizumab-, 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 vérzéses reakciók elsősorban tumorról kapcsolatos vérzések (lásd alább) és kisfokú mucocutan vérzések (pl. orrvérzés) voltak.

Tumorra kapcsolatos vérzés (lásd 4.4 pont)

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

Nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegeknél, kizárva a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú betegeket, a különböző fokozatú reakciók gyakorisága legfeljebb 9,3% volt a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, a csak kemoterápiával kezelt betegeknél észlelt legfeljebb 5%-kal szemben. 3–5. fokozatú reakciókat a bevacizumab 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 végbélkarinómában szenvedő betegeknél, és ezeket a tumorra összefüggő vérzéseknek tekintették.

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

A központi idegrendszeri vérzés előfordulásának gyakoriságát kezeletlen CNS metasztázisos betegeknél 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 időközi 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 a bevacizumabbal 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 a bevacizumab-kezelés semmiféle változtatására. A klinikai biztonságossági adatok alapján az enyhe mucocutan vérzés (pl. orrvérzés) incidenciája dóziszfüggő lehet.

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

Thromboembolia (lásd 4.4 pont)

Artériás thromboembolia:

Az artériás thromboemboliás reakciók incidenciájának emelkedését észlelték a bevacizumabbal kezelt betegeknél minden indikációban, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarktust, a tranziens ischaemiás attackokat, és egyéb artériás thromboemboliás reakciókat.

A klinikai vizsgálatokban az artériás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája legfeljebb 3,8% a bevacizumabot tartalmazó karokon, míg legfeljebb 2,1% volt a kemoterápiás kontrollkarokon. Halálos

kimenetelű eseteket a bevacizumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek. Cerebrovascularis eseményeket (beleértve a tranziens ischaemiás attackokat) a bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 2,7%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,5%-ánál jelentettek. Myocardialis infarctust a bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,7%-ánál jelentettek.

Az AVF2192g klinikai vizsgálatba, amelyben a bevacizumabot 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 a betegek 11%-ánál (11/100), míg a kemoterápiával kezelt kontrollcsoportban a betegek 5,8%-ánál (6/104).

Vénás thromboembolia:

A klinikai vizsgálatokban a vénás thromboemboliás reakciók incidenciája a bevacizumabbal és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban és a csak kemoterápiával kezelt kontrollcsoportban 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 a bevacizumabbal kezelt betegeknél, míg 3,2–15,6% között volt a kontrollkaroknál 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 bevacizumab-, paklitaxel- és ciszplatin-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 15,6%-ánál, míg a paklitaxellel és ciszplatinnal kezelt betegek legfeljebb 7,0%-ánál.

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

Pangásos szívelégtelenség

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

A bevacizumabbal 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 lymphomában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumabbal és 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózísú doxorubicinnel. Ebben a III. fázisú klinikai vizsgálatban a rituximab/ciklofoszfamid/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 cardialis vizsgáló módszerekkel 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 a bevacizumabot kemoterápiával kombinálva kapták, azokhoz a betegekhez képest, akiknél a kemoterápiát önmagában alkalmazták. Ezen reakciók incidenciája néhány bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatban gyakori (maximum 5% a bevacizumabbal kezelt betegeknél).

Fertőző betegségek

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú fertőzéseket jelentettek a kombinált bevacizumab-, 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 III. fázisú vizsgálatban, ahol a bevacizumabot a vastagbélkarcinómában szenvedő betegek adjuváns kezelésére alkalmazták, az újonnan kialakuló – 3 vagy több hónapig tartó amenorrhoea, ≥ 30 mNE/ml FSH-szint és negatív szérum β -HCP 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

A bevacizumab-kezelés csökkent neutrophilszámot, csökkent fehérvérsejtszámot és a vizeletben fehéreürítést okozhat.

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

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérum kreatininszint proteinuriával együtt járó, vagy anélkül tapasztalható átmeneti emelkedése (a kiindulási érték 1,5–1,9-szeres tartományában) a

bevacizumab alkalmazásához köthető. A bevacizumabbal kezelt betegeknel megfigyelt emelkedett szérum kreatininszint nem járt együtt a veseelégtelenség klinikai manifesztációjának magasabb incidenciájával.

Más különleges betegcsoportok

Idős betegek

A randomizált klinikai vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy a 65 év feletti betegeknel nő az artériás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a cerebrovascularis eseményeket (CVA-k), a tranziens ischaemiás attackokat, (TIA-k) és a myocardialis infarctusokat (MI-k). A 65 évesnél idősebb betegeknel 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 hypertonia 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 hypertoniát 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.

A bevacizumabbal kezelt 65 év feletti betegeknel 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

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A BO25041 klinikai vizsgálatban a bevacizumabot 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 bevacizumabbal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

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

Az Alymsys alkalmazása 18 évesnél fiatalabb betegek esetében nem engedélyezett. A szakirodalmi beszámolók alapján nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg 18 évesnél fiatalabb, bevacizumabbal kezelt betegeknel.

3. táblázat: A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatások (gyakoriság*)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nekrotizáló fasciitis, rendszerint a sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistula képződés (ritka) következménye (lásd még 4.4 pont).
Immunrendszeri betegségek és tünetek	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).
Idegrendszeri betegségek és tünetek	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)
Érbetegségek és tünetek	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.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrsövény perforáció (nem ismert) Pulmonális hypertensio (nem ismert) Dysphonia (gyakori)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztőrendszeri fekély (nem ismert)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Epehólyag perforáció (nem ismert)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Állkapocs osteonecrosis (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt betegeknek, melyek többsége olyan betegnél jelentkezett, akinél az állkapocs osteonecrosis kockázati tényezői fennálltak, különös tekintettel az intravénás. biszfoszfónát-kezelésre és/vagy a kórtörténetben invazív fogászati beavatkozásokat igénylő fogászati betegségekre (lásd még 4.4 pontban). Nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg bevacizumabbal kezelt gyermekeknek (lásd 4.8 pont, Gyermekek)
Veleszületett, örökletes és genetikai rendellenességek	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: L01FG01

Az Alysmsys egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

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 tumorelles 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 és biztonságosság

Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

Az ajánlott adagolás (5 mg/ttkg, 2 hetente) biztonságosságát és hatásosságát metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában vizsgálták, három randomizált, aktív kontrolllos klinikai vizsgálatban, fluoropirimidin alapú, első vonalbeli kemoterápiával kombinálva. A bevacizumabot két különböző kemoterápiás kezeléssel kombinálták:

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

További három vizsgálatot végeztek bevacizumabbal a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegekkal: első vonalbeli (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/irinotekánnal és fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal a következő adagolási rendek szerint került beadásra:

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

AVF2107g

Ez egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és IFL kombinációját értékelték a metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma első vonalbeli kezelésében. Nyolcszázötvenhárom beteg kapott random módon vagy IFL + placebo-kezelést (1. csoport) vagy IFL + bevacizumab (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. csoport) kezelést. Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab (3. csoport) kezelést kapott. A 3. csoportba való beválogatást az előzetes terveknek megfelelően abbahagyták, amikor a bevacizumab + IFL kombinációs kezelés biztonságossága megalapozottnak és elfogadhatónak bizonyult. A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagos életkor 59,4 év volt, a betegek 56,6%-ának volt 0 az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, keleti kooperatív onkológiai csoport) teljesítmény státusza, 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 bevacizumabbal 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.

A bevacizumabbal kombinált IFL-kemoterápia hatásosságra vonatkozó eredményeit a 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: Az AVF2107g-vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	AVF2107g	
	1. kar IFL + placebo	2. kar IFL + bevacizumab ^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)	

^a5 mg/ttkg 2 hetente

^bA kontrollkarhoz viszonyítva

A 3. csoportba (5-FU/FA + bevacizumab) 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 II. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelték 5-FU/FA-val kombinálva, mint első vonalbeli kezelést, olyan metasztatikus colorectalis daganatos betegek esetében, akik nem voltak optimális jelöltek első vonalbeli irinotekán-kezelésre. Százöt beteget randomizáltak az 5-FU/FA + placebo-csoportba és 104 beteget az 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/ttkg 2 hetente) csoportba. A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az 5-FU/FA terápiát bevacizumabbal (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 II. fázisú, randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és 5-FU/FA kombinációt vizsgálták, mint a metasztatikus colorectalis karcinóma első vonalbeli 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 + bevacizumabbal (5 mg/ttkg 2 hetente). Egy harmadik, 33 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab (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 kéthetente 5 mg/ttkg bevacizumab 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 a bevacizumab 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 + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
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 percentilis (hónap)	5,5–NR	6,1–NR	3,8–7,8	5,59–9,17	5,88–13,01

^a5 mg/ttkg 2 hetente

^b10 mg/ttkg 2 hetente

^cA kontrollkarhoz 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, bevacizumab (7,5 mg/ttkg dózisban) és XELOX-kezelés (szájon át adott kapecitabin és intravénás oxaliplatin) kombinációját, illetve a 2 hetente alkalmazott, bevacizumab (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, kétkaros részből (I. rész), melyben a betegeket két különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX- és FOLFOX-4-csoport); ezt egy 2 × 2 faktoriális, négykaros rész követte (II. rész), melyben a betegeket négy különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX és placebo, FOLFOX-4 és placebo, XELOX és bevacizumab, illetve FOLFOX-4 és bevacizumab). A II. részben a kezelési protokoll a bevacizumabra nézve kettős vak volt.

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

6. táblázat: Kezelési protokollok a NO16966-vizsgálatban (mCRC)

	Kezelés	Kezdő adag	Protokoll
FOLFOX-4 vagy FOLFOX-4 + bevacizumab	oxaliplatin leukovorin 5-fluorouracil	85 mg/m ² iv. 2 óra 200 mg/m ² iv. 2 óra 400 mg/m ² iv. bolus, 600 mg/m ² iv. 22 óra	oxaliplatin az 1. napon leukovorin az 1. és 2. napon 5-fluorouracil intravénás. bolus/infúzió, mindegyik az 1. és 2. napon
	placebo vagy bevacizumab	5 mg/ttkg iv.30–90 perc	1. nap, FOLFOX-4 adása előtt, 2 hetente
XELOX vagy XELOX + bevacizumab	oxaliplatin kapecitabin	130 mg/m ² iv. 2 óra 1000 mg/m ² szájon át naponta kétszer	oxaliplatin az 1. napon kapecitabin szájon át naponta kétszer 2 héten át (utána 1 hét szünet)
	placebo vagy bevacizumab	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 a bevacizumab 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 a bevacizumab-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 a bevacizumabbal 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 ért.)**	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 kontrollkarhoz 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 kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a 2 hetente 10 mg/ttkg dózisban adott bevacizumabot 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, a 6. táblázatban feltüntetett adagokban és kezelési protokoll 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 bevacizumab + FOLFOX-4 és 244 bevacizumab monoterápia). A FOLFOX-4 kiegészítése bevacizumabbal 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 hatásosságra vonatkozó eredményei

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
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 hazard ^b	0,751 (p-érték = 0,0012)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,5	7,5
Relatív hazard	0,518 (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Arány	8,6%	22,2%
	(p-érték < 0,0001)	

^a10 mg/ttkg 2 hetente

^bA kontrollkarhoz viszonyítva

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

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

Szövettanilag igazolt metasztitikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeket, akiknél a betegség progressziója következett be, 3 hónapon belül az első vonalbeli bevacizumab terápia megszakítása után, 1:1 arányban randomizáltak, úgy, hogy vagy fluoropirimidin/oxaliplatin vagy fluoropirimidin/irinotekán alapú kemoterápiát kaptak (a kemoterápia váltás az első vonalbeli 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 metasztitikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, akiknél az első vonalbeli 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 + bevacizumab^a
A betegek száma	410	409
Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	9,8	11,2
Relatív hazard (95%-os konfidencia intervallum)	0,81 (0,69–0,94) (p-érték = 0,0062)	
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	4,1	5,7
Relatív hazard (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)	

^a5,0 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 előnyt jelentettek a teljes túlélés (relatív hazard az E3200 vizsgálatban: 0,751, az ML18147 vizsgálatban: 0,81) és a progressziómentes túlélés (relatív hazard az E3200 vizsgálatban: 0,518, az ML18147 vizsgálatban: 0,68) tekintetében. A gyógyszerbiztonságosság vonatkozásában az E3200 vizsgálatban a 3–5. fokozatú nemkívánatos események összességében magasabb incidenciával fordultak elő mint a ML18147 vizsgálatban.

Metasztatikus emlőkarcinóma

Két nagy III. fázisú vizsgálatot terveztek a bevacizumab 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 találhatók.

ECOG E2100

Az E2100-vizsgálat egy nyílt, randomizált, aktív kontrolllos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és paklitaxel kombináció hatását olyan lokálisan recidiváló vagy metastatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknek értékelték, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést lokálisan recidiváló vagy metastatikus 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 bevacizumab (10 mg/ttkg iv. infúzió kéthetente) kombinációjával kezelt csoportokba randomizálták. A metastatikus 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 metasztatizásban 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 bevacizumabbal a betegség progresszójáig folytatták a kezelést. A betegek jellemző adatai hasonlóak voltak a kezelési karokon. E vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt, mely a betegség progressziójának a vizsgálok 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 hatásossági eredményei:

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgáló értékelése alapján*		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Paklitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)	Paklitaxel (n = 354)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Medián PFS (hónapok)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (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)				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Paklitaxel (n = 273)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 252)	Paklitaxel (n = 243)	Paclitaxel/ bevacizumab (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)	Paclitaxel/ bevacizumab (n = 368)
Medián teljes túlélés (hónapok)	24,8	26,5
HR (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 a bevacizumab-kezelés előnyös klinikai hatását a progressziómentes túlélés vonatkozásában.

AVF3694g

Az AVF3694g-vizsgálat egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, placebokontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata a placebóval kombinált kemoterápiával összehasonlítva, első vonalbeli 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 bevacizumab 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. A bevacizumabot 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 (bevacizumabot 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 bevacizumabot kaphattak többféle másodvonalbeli kemoterápiával kombinálva.

Független statisztikai analízist végeztek 1) azoknál a betegeknél, akik kapecitabint kaptak bevacizumabbal vagy placebóval kombinálva; 2) azoknál a betegeknél, akik taxán vagy antraciklin alapú kemoterápiát kaptak bevacizumabbal vagy placebóval kombinálva. Az elsődleges végpont a vizsgáló 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 bevacizumabot kaptak 62,1% volt a kapecitabin + placebokaron és 49,9% a kapecitabin + bevacizumab-karon.

11. táblázat. Az AVF3694g-vizsgálat hatásossági eredményei: Kapecitabin^a és bevacizumab/placebo (Kap + bevacizumab/Pl)

Progressziómentes túlélés ^b				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)	Kap + PI (n = 206)	Kap + bevacizumab (n = 409)
Medián PFS (hónapok)	5,7	8,6	6,2	9,8
Relatív hazard vs placebókar (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 + bevacizumab (n = 325)	
Objektív választ mutató betegek %-a	23,6		35,4	
p-érték	0,0097			
Teljes túlélés ^b				
HR (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

^bStratifikált 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 tüdőkarzinóma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarzinóma első vonalbeli kezelése platina-alapú kemoterápiával kombinálva

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát platina-alapú kemoterápiával kombinálva a nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarzinómában szenvedő betegek első vonalbeli 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.

Az E4599 nyílt, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálatban, a bevacizumabot mint első vonalbeli terápiát értékelték lokálisan előrehaladott (III.b 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 bevacizumabbal kombinálva, ahol a bevacizumabot 15 mg/ttkg iv. infúzióban, minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumab 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 a bevacizumabot, 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 bevacizumabot.

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

12. táblázat: Az E4599-vizsgálat hatásossági eredményei

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

Egy előzetes analízis szerint a bevacizumab 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, III. fázisú bevacizumab-vizsgálat volt, melyben a ciszplatint és gemcitabin kombinációhoz hozzáadott bevacizumabot vagy placebót hasonlították össze olyan lokálisan előrehaladott (III.b 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 ciszplatint-gemcitabin cikluson keresztül placebóval

kombinálva, a másik csoport ugyanezt a ciszplatin-gemcitabin-kezelést bevacizumabbal kombinálva kapta, ahol a bevacizumabot 7,5 vagy 15 mg/ttkg iv. infúzióban minden 3-hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumabot tartalmazó kezelésben részesülő betegek tovább kaphatták a bevacizumabot, monoterápiában, 3-hetente egyszer, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazva. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a beválasztott 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 daganatellenes 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 + bevacizumab 7,5 mg/ttkg 3 hetente	Ciszplatin/Gemcitabin + bevacizumab 15 mg/ttkg 3 hetente
A betegek száma	347	345	351
Progressziómentes túlélés			
Medián (hónapok)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Relatív hazard		0,75 [0,62; 0,91]	0,82 [0,68; 0,98]
Legjobb teljes válaszarány ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^aA vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek.

Teljes túlélés			
Medián (hónapok)	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 tüdőkarinóma első vonalbeli kezelése, erlotinibbel kombinálva

JO25567

A Japánban lefolytatott JO25567 nyílt, randomizált, multicentrikus II. fázisú vizsgálatban a bevacizumab és az erlotinib kombináció hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták EGFR aktiváló mutációval (19-es exon delécio vagy 21-es exon L858R mutáció) együtt járó, olyan nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő betegek esetében, akik III.B-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 erlotinib + bevacizumabbal kezelt csoportba (naponta 150 mg erlotinib szájon át alkalmazva + bevacizumab [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 + bevacizumab-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 + bevacizumab N = 75 [#]
PFS (Progressziómentes túlélés) [^] (hónapok)		
Medián	9,7	16,0
HR (95%-os 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%-os 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 előzésre)

Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma

A bevacizumab és interferon alfa-2a kombináció az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes karcinóma első vonalbeli kezelésére (BO17705)

Ebben a III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban a bevacizumab és az interferon (IFN) alfa-2a kombináció és az önmagában adott interferon alfa-2a hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze metasztatikus vesesejtes karcinóma első vonalbeli kezelésekként. A 649 randomizált beteg (641 kezelt) Karnofsky-féle teljesítmény státusza (*Karnofsky Performance Status*, KPS) $\geq 70\%$ volt, nem volt központi idegrendszeri metasztázisuk és szervfunkcióik megfelelőek voltak. A primer vesesejtes karcinómában szenvedő betegeket nephrectomizálták. Kéthetente 10 mg/ttkg bevacizumabot 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. A bevacizumabbal 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 hazard = 0,91). A betegek nagy része (kb. 63% IFN/placebo; 55% bevacizumab/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 Hatásossági eredmények a BO17705-vizsgálatban

	BO17705	
	Placebo + interferon ^a	Bevacizumab ^b + interferon ^a
A betegek száma	322	327
Progressziómentes túlélés		
Medián (hónapok)	5,4	10,2
Relatív hazard (95%-os CI)	0,63 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)	

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

^bBevacizumab 10 mg/ttkg 2-hetente

Teljes túlélés		
Medián (hónapok)	21,3	23,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,91 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%-os CI [0,63-0,96], p=0,0219) kezelési relatív hazardot eredményezett, a halálozási kockázat 22%-os csökkenését mutatva a bevacizumab és IFN alfa-2a-karon, az IFN alfa-2a-karhoz hasonlítva.

Kilencvenhét (97) beteg az IFN alfa-2a-csoportban és 131 beteg a bevacizumab-csoportban 9 millió NE-ről hetente háromszor 6 vagy 3 millió NE-re csökkentette az IFN adagját a protokoll előírása szerint. Egy alcsoport analízis szerint a progressziómentes túlélés ideje során tapasztalt eseménymentes időszakok arányát alapul véve az IFN alfa-2a dózisának csökkentése nem befolyásolta a bevacizumab és IFN alfa-2a kombináció hatásosságát. A 131 betegnél a bevacizumab + 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 a bevacizumab + IFN alfa-2a kombinációval kezelt teljes populáció 61, 43 és 17%-os arányával.

AVF2938

Ebben a randomizált, kettős vak, II. fázisú klinikai vizsgálatban, 2-hetente adott 10 mg/ttkg bevacizumab hatását és ugyanilyen dózisú bevacizumab 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 bevacizumabot és placebót, 51 beteg pedig 2-hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot és naponta 150 mg erlotinibet. Az elsődleges végpont analízis nem mutatott ki különbséget a bevacizumab + placebo és a bevacizumab + erlotinib-kar között (a progressziómentes túlélés medián értéke 8,5 hónap, szemben a 9,9 hónappal). Mindkét karon hét beteg mutatott objektív választ. A bevacizumab erlotinibbel történő kiegészítése nem eredményezte a teljes túlélés (relatív hazard = 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 hazard = 1,172; p = 0,5076) javulását.

Ez egy randomizált, II. fázisú 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 placebo (n = 40). Egy interim analízis azt mutatta, hogy a betegség progresszójáig eltelt idő szignifikánsan megnőtt a 10 mg/ttkg csoportban a placebo-csoportéhoz hasonlítva (relatív hazard = 2,55; $p < 0,001$). Kis, határérték szignifikanciát mutató különbség volt a betegség progresszójáig eltelt időben a 3 mg/ttkg csoport és a placebo-csoport között (relatív hazard = 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 első vonalbeli kezelése

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

GOG-0218

A GOG-0218 egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, háromkaros vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab egy jóváhagyott kemoterápiás kezeléshez (karboplatin és paklitaxel) történő hozzáadásának hatását elemezték előrehaladott (a FIGO stádium beosztás 1988-as verziója szerinti III.B, III.C 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 kismencedei sugárkezelést kaptak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 1873 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi három karra:

- CPP-kar: Öt ciklus placebo (a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m^2) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/kg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m^2) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15+-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/kg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m^2) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott bevacizumab követ (15 mg/kg háromhetente), összesen legfeljebb 15 hónapig.

A vizsgálatba beválasztott betegek többsége fehér bőrű 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 szuboptimálisan 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 első vonalban 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 eredményeinek 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%-os 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
Válaszarány			
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%-os CI) ²		1,07 (0,91–1,25)	0,88 (0,75–1,04)
p-érték ³		0,2197	0,0641

¹GOG 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.

²Kontrollkarhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazard.

³Egyoldalas lograng p-érték.

⁴p-érték határ 0,0116.

⁵A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegek.

⁶A 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 hazárd értéke 0,71 (95%-os 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 kezelések cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazárd értéke 0,62 (95%-os 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 kezelések cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazárd értéke 0,62 (95%-os 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 hazárd (95%-os 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 hazárd (95%-os 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 hazárd (95%-os CI) ⁴		0,90 (0,70–1,16)	0,64 (0,49–0,82)

¹GOG 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.

²Jelentős reziduális betegséggel.

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

⁴A kontrollkarhoz képest.

BO17707 (ICON7)

A BO17707 egy III. fázisú, kétkaros, multicentrikus, randomizált, kontrolllos, nyílt vizsgálat volt, amelyben a bevacizumabbal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását elemezték FIGO I vagy IIA (3. fokozatú vagy csak világossejtes szövettani kép; n = 142) vagy FIGO II.B–IV. stádiumú (minden fokozat és szövettani típus, n = 1386) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritoneális karcinómában szenvedő, műtéten átesett betegeknek (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 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 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 bevacizumabbal kiegészítve (7,5 mg/kg háromhetente) legfeljebb 12 hónapig (a bevacizumabot a kemoterápia második ciklusában adták először, ha a kezelést a műtétet követő 4 héten belül elkezdték vagy a kemoterápia első ciklusában, ha a kezelést több mint 4 héttel a műtét után kezdték el).

A vizsgálatba beválasztott betegek többsége fehér bőrű 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 első vonalban 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 hazard [95%-os CI] ²	0,86 [0,75–0,98] (p-érték = 0,0185)	
Objektív válaszarány ¹		
	CP (n = 277)	CPB7,5+ (n = 272)
Válaszárány	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 hazard [95%-os CI]	0,99 [0,85–1,15] (p-érték = 0,8910)	

¹A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegeknél.

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

³A 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 hazard 0,79 volt (95%-os 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 hazard (95%-os 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 hazard (95%-os 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 hazard (95%-os CI) ⁴		0,74 (0,55–1,01)

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

²Jelentős reziduális betegséggel vagy anélkül.

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

⁴A kontrollkarhoz képest.

Kiújult petefészek karcinóma

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát a kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinóma kezelésében három III. fázisú 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.

Ez egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat (AVF4095g) volt, amelyben a bevacizumab 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 bevacizumab 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 1:1 arányban az alábbiak egyikére:

- Karboplatin (AUC 4, 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 (AUC 4, 1. nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg bevacizumabbal (15 mg/kg 1. nap) kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit önmagában adott bevacizumab (15 mg/kg 3 hetente) követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.

Az elsődleges végpont a vizsgáló értékelése alapján a módosított RECIST 1.0 szerinti 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 Az AVF4095g vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)
Nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,524 [0,425–0,645]		0,480 [0,377–0,613]	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálták				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazard (95%-os CI)	0,484 [0,388–0,605]		0,451 [0,351–0,580]	
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Objektív válaszarány				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)	Placebo + K/G (n = 242)	Bevacizumab + 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)		Bevacizumab + K/G (n = 242)	
Medián teljes túlélés (hónapok)	32,9		33,6	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,952 [0,771–1,176]			
p-érték	0,6479			

A PFS alsóport 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)	Bevacizumab + K/G (n = 242)
6–12 hónap (n = 202)		
Medián	8,0	11,9
Relatív hazard (95%-os CI)	0,41 (0,29–0,58)	
> 12 hónap (n = 282)		
Medián	9,7	12,4
Relatív hazard (95%-os CI)	0,55 (0,41–0,73)	

GOG-0213

A GOG-0213 III. fázisú, randomizált, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat a bevacizumab 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 bevacizumab, majd ezt követően a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig monoterápiában folytatott bevacizumab 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 iv.) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül.
- CPB-kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² iv.) valamint egyidejűleg alkalmazott bevacizumab (15 mg/ttkg) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül, melyet bevacizumab 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%) fehér bőrű volt. A betegek medián 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 hazard (95%-os CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680–0,996]	
p-érték	0,0447	
Relatív hazard (95%-os 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 PFS (hónapok)	10,2	13,8
Relatív hazard (95%-os CI)	0,613 [CI: 0,521–0,721]	
p-érték	< 0,0001	

¹Végső elemzés

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

^aA relatív hazardot a vizsgálatba való beválasztást megelőző, eCRF (elektronikus Case Report Form) szerinti platina-mentes időintervallum hossza és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtetet (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 hazard modellek segítségével becsülték meg.

^bA regisztrációs formanyomtatvány szerint megállapított (a vizsgálatba való beválasztást megelőző) kezelésmentes időintervallum hossz és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtetet követő Igen/Nem státusz alapján stratifikált relatív hazard.

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 bevacizumab kezelés, melyet a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig bevacizumab 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, III. fázisú 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 hétnél hosszabb várható élettartammal kellett rendelkezniük és nem kaphattak előzőleg sugárterápiát a has vagy a medence területére. A legtöbb beteg FIGO III.C 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. 9,0%-a KT + BV-karon ECOG 1 vagy 2 teljesítmény státuszú volt. Rasszra vonatkozó információ a betegek 29,3%-ánál áll rendelkezésre, és majdnem minden beteg fehér bőrű volt. A betegek medián életkora 61,0 (tartomány: 25-84) év volt. Az összes beteg közül 16 (4,4%) volt 75 éven felüli. A mellékhatások miatti kezelésfelfüggesztések 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%-os CI: 0,35–0,62) és 0,45 (95%-os 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

Elsődleges végpont		
Progressziómentes túlélés*		
	KT (n = 182)	KT + BV (n = 179)
Medián (hónapok)	3,4	6,7
Relatív hazard (95%-os CI)	0,379 [0,296–0,485]	
p-érték	< 0,0001	
Másodlagos végpontok		
Objektív válaszarány**		
	KT (n = 144)	KT + BV (n = 142)
Objektív választ mutató betegek %-a	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%-os 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 betegeknek, akik a kemoterápiával kombinálva 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot 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 hazard (95%-os CI)	0,47 [0,31–0,72]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,2	22,4
Relatív hazard (95%-os CI)	0,64 [0,41–0,99]	
Topotekán	n = 120	
Medián PFS (hónapok)	2,1	6,2
Relatív hazard (95%-os CI)	0,28 [0,18–0,44]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,3	13,8
Relatív hazard (95%-os CI)	1,07 [0,70–1,63]	
PLD	n = 126	
Medián PFS (hónapok)	3,5	5,1
Relatív hazard (95%-os CI)	0,53 [0,36–0,77]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	14,1	13,7
Relatív hazard (95%-os CI)	0,91 [0,61–1,35]	

Cervix-karcinóma

GOG-0240

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

A vizsgálatba összesen 452 beteget randomizáltak, akik az alábbi kezelések 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 inhibitor vagy VEGF receptort célzó szert.

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

A kezdetben bevásztott 452 beteg nagy része fehér bőrű volt (80% a csak kemoterápiában részesülő csoportban, és 75,3% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), squamosus sejtes karcinómával (67,1% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 69,6% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), perzisztáló/kiújuló betegséggel (83,6% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 82,8% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), 1-2 metasztázissal (72,0% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 76,2% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), nyirokcsomó érintettséggel (50,2% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 56,4% a kemoterápia + bevacizumab-kezelésben részesülő csoportban), és ≥ 6 hónapos platina-mentes időszakkal (72,5% a csak kemoterápiában részesülő csoportban és 64,4% a kemoterápia + bevacizumab-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 a bevacizumab-kezelés és a vizsgálati kezelések szerint a 25. illetve a 26. táblázat mutatja.

25. táblázat: A GOG-0240 vizsgálat hatásossági eredményei a bevacizumab-kezelés szerint

	Kemoterápia (n = 225)	Kemoterápia + bevacizumab (n = 227)
Elsődleges végpont		
Teljes túlélés – Elsődleges elemzés ⁶		
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 elemzés ⁷		
Medián (hónapok) ¹	13,3	16,8
Relatív hazard [95%-os CI]	0,76 [0,62–0,94] (p-érték ^{5,8} = 0,0126)	
Másodlagos végpontok		
Progressziómentes túlélés – Elsődleges elemzés ⁶		
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 elemzés ⁶		
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	

¹Kaplan–Meier-féle módszerrel becsült érték

²Megerősített 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.

³95%-os CI, egymintás binomiális Pearson-Clopper módszerrel meghatározott próba.

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

⁵Lograng teszt (stratifikált).

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

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

⁸A 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 Relatív házárd (95%-os CI)	Teljes túlélés – kontrollvizsgálati elemzés ² Relatív házárd (95%-os CI)
Bevacizumab vs. bevacizumab 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	Bevacizumab	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 hónap; p = 0,3769)
	bevacizumab 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 hónap; p = 0,6267)

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

²A 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 és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségétől emlőkarcinómában, a vastagbél és végbél adenokarcinómájában, tüdőkarinómában (kissejtes és nem kissejtes karcinóma), vese és vesemedence karcinómában (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatosis, világossejtes sarcoma, mesoblasticus 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, II. fázisú, összesen 121, 3 éves vagy idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliómában (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 (*event free survival*, EFS) nem mutatkozott szignifikáns javulás (a központi radiológiai értékelő bizottság [Central Radiology Review Committee, CRRC] értékelése alapján) a bevacizumab sugárkezelés és temozolomid (RT/T) mellé történő adásakor, az önmagában alkalmazott RT/T terápiához képest (HR = 1,44; 95%-os 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.

A bevacizumab 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” gliómában (HGG) szenvedő beteg gyermek esetében (lásd 4.2 pont, a gyermekgyógyászati felhasználásra vonatkozó információk).

Lágyrész sarcoma

Egy randomizált, II. fázisú, 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 házárd értékkel (95%-os 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 betegnél, 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%-os CI: 25,2%–47,9%) és 63 betegből 34 beteg a bevacizumab + kemoterápiás karon (54,0%, 95%-os 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 a bevacizumab 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, illetve 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, illetve 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 metabolizmusa 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 sejszintű 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 szérumalbumin-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 hónapostól 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 testtömegre normalizált (kisebb testtömegnél alacsonyabb expozíció) clearance-e és eloszlási térfogata hasonló volt a gyermekek és a fiatal felnőttek esetében. A testtömeg 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 szérum koncentrációnál 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. Kóros magzati elváltozásokat észleltek minden vizsgált adaggal, ezek közül a legkisebb adag kb. 3-szor magasabb átlagos szérumkoncentrációt eredményezett, mint emberen a 2 hetente adott 5 mg/ttkg adag. A forgalomba hozatal után megfigyelt magzati fejlődési rendellenességekre vonatkozó információk a 4.6 pontban, valamint a 4.8 pontban találhatók.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

trehalóz-dihidrát
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,
dinátrium-hidrogén-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

Bontatlan injekciós üveg

36 hónap.

Hígított gyógyszer

Felbontást követően, 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióban a készítmény kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C között 30 napig, valamint legfeljebb 30°C-on 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 aseptikus 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 klórbutil gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I-es típusú üveg), mely 100 mg bevacizumabot tartalmaz.

16 ml oldat klórbutil gumidugóval lezárt injekciós üvegben (I-es 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 Alymsys-t egészségügyi szakembernek, az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében aseptikus technikát alkalmazva kell elkészítenie. Steril tűt és fecskendőt kell használni az Alymsys elkészítéséhez.

A szükséges mennyiségű bevacizumabot fel kell szívni és hígítani a szükséges beadási térfogat eléréséig 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval. 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 Alymsys 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval 100 ml össztérfogatra hígítható.

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

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.

Az Alymsys egyszer használatos gyógyszer, mivel a készítmény nem tartalmaz tartósítószeret. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1509/001 – 100 mg/4 ml
EU/1/20/1509/002 – 400 mg/16 ml

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel 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. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanyolország

mAbxience S.A.U.
Calle Jose Zabala 1040
Garin, B1619JNA
Buenos Aires, Argentína

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanyolország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 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

Alymsys 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bevacizumabot tartalmaz koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében 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

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1509/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

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)

Alymsys 25 mg/ml steril koncentrátum
bevacizumab
iv. felhasználásra hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

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

Alymsys 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bevacizumabot tartalmaz koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Trehalóz-dihidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-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

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében 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

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1509/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

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)

Alymsys 25 mg/ml steril koncentrátum
bevacizumab
iv. felhasználásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

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

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Alymsys 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bevacizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

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

Az Alymsys hatóanyaga a bevacizumab, ami 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 (VEGF), ami a vér- és nyirokerek belső falán található a szervezetben. A VEGF fehérje hatására érhálózat alakul ki a daganatban; ezek az erek juttatják el a daganathoz a tápanyagokat és az oxigént. Ha a bevacizumab kötődik a VEGF-hez, megakadályozza a tápanyagokat és az oxigént szállító vérerek kialakulását és növekedését a daganatban, és ezáltal megelőzi a daganat növekedését.

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

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

Az Alymsys-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 Alymsys-t erlotinibbel kombinálva fogják alkalmazni.

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

Az Alymsys-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 Alymsys-t karboplatinral 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 Alymsys karboplatinral és gemcitabinnal vagy karboplatinral 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 Alymsys-t paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva alkalmazzák.

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

2. Tudnivalók az Alymsys alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Alymsys-t, ha:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

- Lehetséges, hogy az Alymsys fokozza a bélfal kilyukadásának veszélyét. Ha olyan betegsége van, mely gyulladást okoz a hasüregben (pl. divertikulitisz, gyomorfekély, kemoterápiát kísérő vastagbélgyulladás), beszélje meg kezelőorvosával.
- Az Alymsys megnövelheti annak a kockázatát, hogy két szerv vagy ér között kóros 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.
- Az Alymsys fokozhatja a vérzés kockázatát vagy a sebgyógyulási szövődmények előfordulását műtét után. Ha a közeljövőben műtéten fog átesni, ha nagyobb műtétje volt az elmúlt 28 napban vagy ha a műtési sebe még nem gyógyult be, nem kaphatja ezt a gyógyszert.
- Az Alymsys megnövelheti a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben kialakuló súlyos fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha kilyukadt a bélfala, vagy sebgyógyulási zavara volt.
- Az Alymsys növelheti a magas vérnyomás előfordulását. Ha magas vérnyomása van, ami vérnyomáscsökkentőkkel nehezen kezelhető, beszéljen kezelőorvosával. Fontos, hogy az Alymsys-kezelés megkezdése előtt vérnyomását megfelelően beállítsák.
- Ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

- Az Alymsys fokozhatja a fehérvérsejt-képzés kockázatát, különösen ha már magas vérnyomása is van.
- Megnövekedhet a vérrögök kialakulásának kockázata az artériájában (ez egy értípus), ha Ön 65 évesnél idősebb, ha cukorbeteg vagy ha már előfordult, hogy vérrög képződött egy artériájában. Beszéljen kezelőorvosával, mivel a vérrögök szívinfarktust és sztrókot (agyi érkatasztrófát) okozhatnak.
- Az Alymsys a vénákban (ez egy értípus) is megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát.
- Az Alymsys 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.
- Az Alymsys vérzést okozhat az agyban vagy az agy körül. Konzultáljon kezelőorvosával, amennyiben az agyat érintő áttétes daganata van.
- Az Alymsys megnövelheti a vérzés kockázatát a tüdőben, ami a köhögést vagy a véres köpetet is magába foglalja. Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, ha ezen tünetek korábban is jelentkeztek.
- Az Alymsys fokozhatja a szívgyengeség kialakulásának kockázatát. Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon róla, ha valaha antraciklineket kapott (például doxorubicint, ami egy bizonyos típusú kemoterápia, amelyet egyes daganatok kezelésére alkalmaznak), mellkasbesugárzást kapott vagy szívbetege van.
- Az Alymsys fertőzések kialakulását és a neutrofil sejtek (egyfajta vörsejt, amely a baktériumok elleni védelemben fontos) számának csökkenését okozhatja.
- Az Alymsys 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 bőrkiütés.
- Egy ritka ideggyógyászati mellékhatást, a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómát (PRES), összefüggésbe hoztak az Alymsys-kezeléssel. Ha magas vérnyomással járó vagy magas vérnyomástól függetlenül jelentkező fejfájása, látásromlása, zavartsága vagy görcsrohamai vannak, kérjük, forduljon kezelőorvosához.
- A csontszövet elhalását (oszteonekrózis) jelentették az állkapocscsonton kívüli csontokban 18 évesnél fiatalabb, Alymsys-szal kezelt betegeknél. Fájdalom a szájbán, fogban és/vagy állkapocsbán, duzzanatok vagy sebek a szájbán, zsibbadt vagy nehéz állkapocs, foglazulás, az állkapocscsont-károsodás (oszteonekrózis) okozta panaszok és tünetek lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ezek közül bármelyiket észleli.

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

Mielőtt Alymsys-t kap, illetve az Alymsys-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 Alymsys-kezelést kap, különösen akkor, ha egyidejűleg vérbe

adott injekcióban biszfoszfonát-kezelést is kap vagy korábban ilyet kapott.

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

Az Alymsys 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 Alymsys-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.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és az Alymsys

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

Az Alymsys 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 terápiában részesül tüdő- vagy áttétet adó emlődaganat kezelésére. Ezen terápiák Alymsys-szal 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

Ezt a gyógyszert tilos terhesség alatt alkalmaznia. Az Alymsys károsíthatja a magzatot azzal, hogy meggátolja az újabb vérerek kialakulását. A kezelőorvos meg fogja beszélni Önnel, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon az Alymsys-kezelés folyamán és még legalább hat hónapig az utolsó adag Alymsys alkalmazása után.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tilos szoptatnia gyermekét az Alymsys-kezelés alatt és még legalább hat hónapig az utolsó Alymsys adag alkalmazása után, mert a készítmény hatással lehet a csecsemő növekedésére és fejlődésére.

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

A menopauza (klimax) előtt álló nők (akiknek van menstruációs ciklusa) azt tapasztalhatják, hogy havi vérzésük szabálytalanná válik vagy kimarad, illetve hogy termékenységük károsodott. Amennyiben gyermeket szeretne, ezt a kezelést elkezde előtt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Az Alymsys nátriumot tartalmaz.

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

3. Hogyan kell alkalmazni az Alymsys-t?

Adagolás és a beadás gyakorisága

Az Alymsys 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 Alymsys adagot fogja rendelni. Két- vagy háromhetente egyszer fog Alymsys-kezelést kapni. Az infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre; ezt a kezelést mindaddig kaphatja, amíg az Alymsys gátolni képes a daganat növekedését. Kezelőorvosa ezt megbeszéli Önnel.

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és a beadás módja

Ne rázza fel az injekciós üveget! Az Alymsys egy koncentrátum, amiből oldatos infúzió készíthető. Az Önnek előírt adagtól függően az Alymsys-t tartalmazó injekciós üveg egy részét, vagy teljes tartalmát az alkalmazás előtt nátrium-klorid oldattal hígítják. Ezt a hígított Alymsys oldatot a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember 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 Alymsys-kezelést átmenetileg abba kell hagyni

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

Az Alymsys-kezelést véglegesen abba kell hagyni

- ha súlyos magas vérnyomás lép fel, ami nem reagál a vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel történő kezelésre, vagy ha hirtelen nagyfokú vérnyomás-emelkedés lép fel,
- ha fehérje jelenik meg a vizeletében, ami testszerte kialakuló vizenyővel jár együtt,
- ha a bélfala kilyukad,
- ha kóros, csőszerű összeköttetés vagy járat (sipoly) alakul ki a légcső és a nyelőcső között, a belső szervek és a bőr között, a hüvely és a bél valamely szakasza között, vagy olyan szövetek között, amik normál esetben nincsenek egymással összeköttetésben, és ezt az állapotot a kezelőorvos súlyosnak ítéli,
- 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 Alymsys-t adtak Önnek

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

Ha kimarad az Alymsys egy adagja

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

Ha idő előtt abbahagyja az Alymsys alkalmazását

Az Alymsys-kezelés befejezése leállíthatja a daganat növekedésére kifejtett hatást. Ne hagyja abba az Alymsys-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, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg, amikor az Alymsys-t kemoterápiával kombináltan adták. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy ezeket a mellékhatásokat biztosan az Alymsys 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 bőrkiütést, 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):

- magas vérnyomás,
- zsibbadás vagy bizsergő érzés a kezekben vagy a lábokban,
- 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):

- allergiás reakciók (ráutaló jelei lehetnek: légzési nehézség, arc vörösség, kiütés, alacsony vérnyomás vagy magas vérnyomás, alacsony oxigénszint a vérben, mellkasi fájdalom, vagy hányinger/hányás).
- a bél falának átlukadása (bélperforáció),
- vérzés, ideértve a tüdővérzést is a nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegeknél,
- vérrög okozta artériaelzáródás,
- vérrög okozta vénaelzáródás,
- tüdőerek vérrög okozta elzáródása,
- a láb vénáinak 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,
- szomjúságérzéssel 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,
- fekélyes sebek a szájban és a nyelőcsőben, ami fájdalmas lehet és nyelési nehézséget okoz,
- fájdalom, mint pl. fejfájás, hátfájás, kismencedei fájdalom és a végbél területének fájdalma,
- elhatárolt gennygyűlem,
- fertőzés, és főleg a vérben vagy a húgyhólyagban jelentkező fertőzés,

- az agy vérellátásának csökkenése vagy agyi érkatasztrófa (sztrók),
- aluszékonyság,
- 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, ami kóros, csőszerű összeköttetést jelent a belső szervek és a bőr vagy más olyan szövetek között, amik normál esetben nincsenek egymással összeköttetésben, beleértve a hüvely és a bél közötti összeköttetéseket méhnyakrákban szenvedő betegeknél.

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 fogamzóképessegre (erre vonatkozó ajánlásokat a mellékhatások felsorolása alatti bekezdésekben olvashat),
- 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 (aneurizma és artéria-disszekció).
- a vesékben található apró erek (hajszálerék) elzáródása,
- rendellenesen magas vérnyomás a tüdőerekben, amely a szív jobb oldalának normálisnál erőteljesebb izomműködését eredményezi,
- az orrlyukakat elválasztó porclemez 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 és véres hányás),
- a vastagbél alsó részének vérzése,
- nem gyógyuló sebek az ínyn, melyeken keresztül láthatóvá válik az állkapocscsont, és a környező szövetek fájdalmával és gyulladásával járhat együtt (erre vonatkozó ajánlásokat a mellékhatások felsorolása alatti bekezdésekben olvashat),
- epehólyag falának kilyukadása (az általa okozott tünetek és jelek lehetnek: hasi fájdalom, láz és hányinger/hányás).

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

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

- székrekedés,
- étvágytalanság,
- láz,
- szemproblémák (beleértve a fokozott könnytermelést),
- változások a beszédben,
- változások az ízérzésben,
- 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:

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

Az Alymsys 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, amely segít a fertőzések elleni védelemben), fehérje a vizeletben, a vér csökkent kálium-, nátrium- vagy foszforszintje (egy ásványi anyag), emelkedett vércukorszint, emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint (egy enzim); emelkedett szérumkreatinin-szint (egy vérvizsgálattal meghatározható fehérje annak ellenőrzése céljából, hogy megfelelő-e a veseműködése) és csökkent hemoglobinszint (a vörösvérsejtekben található vérfesték, ami az oxigént szállítja), amely súlyos is lehet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről 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 Alymsys-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) 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 Alymsys stabilitása hígítás után 2 °C – 8 °C között 30 napig, valamint 30 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten legfeljebb 48 órán át megmarad.

Ne használja az Alymsys-t, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét vagy elszíneződést észlel.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Alymsys?

- 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, mononátrium-foszfát-monohidrát, dinátrium-foszfát, poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont, „Az Alymsys nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Alymsys külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Alymsys egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum). A koncentrátum színtelen–sárgás vagy barnás, opálos folyadék, gumidugóval lezárt injekciós üvegben. Egy injekciós üveg 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml oldatban, illetve 400 mg bevacizumabot 16 ml oldatban. Az Alymsys csomagolása 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28
28050 Madrid
Spanyolország

Gyártó

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanyolország

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

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България

Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308

Ελλάδα

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

España

Cipla Europe NV sucursal en España
Tel: +34 91 534 16 73

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Österreich

G.L. Pharma GmbH
Tel: +43 3136 82577

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 375 92 00

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021 304 7597

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: +46 40 122131

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

Zentiva, k.s.
Tel: +44 (0) 800 090 2408

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

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