

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**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

Lextemy 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.

### Ismert hatású segédanyag(ok)

4,196 mg nátriumot tartalmaz 4 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

16,784 mg nátriumot tartalmaz 16 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna, 5,70–6,40 pH-értékű, 0,251–0,311 Osm/kg ozmolalitású, látható szemcséktől mentes folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

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

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

A Lextemy 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 a Lextemy és kapecitabin kombinációjával. A HER2 státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

A Lextemy platinaalapú kemoterápiához hozzáadva, nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott a hisztológailag túlnyomóan laphámsejtes daganatok kivételével.

A Lextemy erlotinibbel kombinálva az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) aktiváló mutációjával együtt járó, nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarinómában szenvedő felnőtt betegek első vonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

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

A Lextemy 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).

A Lextemy 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

A Lextemy-t a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

### Adagolás

#### Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

A Lextemy 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

A Lextemy 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 tüdőkarinóma

*Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőkarinóma első vonalbeli kezelése platinaalapú kemoterápiával kombinálva*

A Lextemy platinaalapú kemoterápia kiegészítéseként legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül alkalmazandó, amit a betegség progressziójáig Lextemy -monoterápia követ.

A Lextemy 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 tüdőkarinómában 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 tüdőkarinóma első vonalbeli kezelése, erlotinibbel kombinálva*

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

A kombinált Lextemy- 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

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

#### Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

##### *Első vonalbeli kezelés:*

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

A Lextemy javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

#### Cervix-karcinóma

A Lextemy a következő kemoterápiás kezelések egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel és ciszplatin vagy paklitaxel és topotekán.

A Lextemy javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelés folytatása az alapteregség 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 bevacicumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb serdülők és gyermekek 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 bevacicumabnak gyermekek esetén a vastagbél-, végbél-, emlő-, tüd-, petefészek-, petevezeték-, peritoneum-, cervix- és vesedaganat kezelésének javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

## Az alkalmazás módja

A Lextemy 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. A Lextemy 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 hőrcsőg ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

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

#### Gastrointestinalis (GI) perforációk és fistulák (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal 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 a bevacizumabbal kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegeknél, és minden gastrointestinalis perforációban 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

A bevacizumabbal 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 bevacizumabbal kezelt betegeknél nagyobb lehet a fistulák kialakulásának kockázata. Véglegesen meg kell szakítani a bevacizumab-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 bevacizumab folyamatos

alkalmazásáról más fistulákkal bíró betegeknél. Olyan belső fistulák esetében, melyek nem a gastrointestinalis tractusból indultak ki, a bevacizumab-kezelés megszakítása megfontolandó.

#### Sebgyógyulási szövődmények (lásd 4.8 pont)

A bevacizumab 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 bevacizumabbal 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 a bevacizumab-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 dóziszfüggő. A már meglévő hypertensiót a bevacizumab-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. A bevacizumab-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, a bevacizumab-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]) 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 v.3), 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 betegeknél, 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 bevacizumab-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 ciszplatín kombinációval kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegeknél fokozódhat a vénás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata.

A bevacizumab-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. A bevacizumab-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 kiegészítő 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 a bevacizumab-kezelést abba kell hagyni koponyán belüli vérzések esetén.

Nincsenek adatok a bevacizumab biztonságossági profiljával kapcsolatosan vesélyesített haemorrhagiás diathesisben, szerzett coagulopathiában szenvedő betegek, illetve olyan betegek esetében, akik teljes dózisú antikoaguláns 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 dózisú warfarint és bevacizumabot kaptak egyidejűleg (NCI-CTCAE v.3).

#### Tüdővérzés/haemoptysis

A bevacizumabbal kezelt, nem kissejtes tüdőrákban 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 bevacizumab-kezelést.

#### Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertóniás és a nem hypertóniás betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A bevacizumab-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 baltamrai 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 bevacizumabbal 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/infúziós reakciók (lásd 4.8 pont)

A betegeknél fennállhat az infúziós/túlérzékenységi reakciók 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 a bevacizumab és intravénás biszfoszfónátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazásánál.

Az invazív fogászati beavatkozások további kockázati tényezőnek számítanak. A bevacizumab-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

A bevacizumabot 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, retinaválás, a retina pigmenthámjának szakadása, megnövekedett intraocularis nyomás, intraocularis vérzés, úgy mint üvegtest-bevérzés vagy retinális vérzés, kötőhártyavérzés. Ezek közül egyes reakciók különböző fokú látásvesztést, köztük állandó vakságot eredményeztek.

#### Szisztémás hatások intravitrealis alkalmazást követően

Intravitrealis anti-VEGF-terápiát követően a keringő VEGF koncentrációjának csökkenését igazolták. A VEGF-inhibitorok intravitrealis 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.

#### A Lextemy nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer 4,196 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,21%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 16,784 mg nátriumot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,84%-ának felnőtteknél.

### **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 betegeknek, 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 microangiopathiás haemolyticus anaemiát (MAHA).

A MAHA egy haemolyticus 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 taxánapú kezelésekkel (lásd 4.4 és 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is), illetve anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték főleg platina- vagy taxánapú terápiákkal kezelt betegeknek, 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 együtt adni 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

Fogamzóképes 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). A bevacizumab 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 kontrollcsoportban. 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 kismértékben 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 egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

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 vizsgálatok/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.

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                                                                                | Ritka                                                             | Nagyon ritka                             | Nem ismert                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazita fertőzések                       |                                                                                 | Sepsis, Abscessus <sup>b,d</sup> , Cellulitis, Fertőzés, Húgyúti fertőzések            | Nekrotizáló fasciitis <sup>a</sup>                                |                                          |                                                                                       |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Lázás neutropenia, Leukopenia, Neutropenia <sup>b</sup> , Thrombocytopenia      | Anaemia, Lymphopenia                                                                   |                                                                   |                                          |                                                                                       |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                                 | Túlérzékenység, Infúziós reakciók <sup>a,b,d</sup>                                     |                                                                   |                                          |                                                                                       |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               | Anorexia, Hypomagnesaemia, Hyponatraemia                                        | Dehidráció                                                                             |                                                                   |                                          |                                                                                       |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Perifériás szenzoros neuropathia <sup>b</sup> , Dysarthria, Fejfájás, Dysgeusia | Cerebrovascularis történes, Syncope, Aluszékonyság                                     | Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma <sup>a,b,d</sup> | Hypertensiv encephalopathia <sup>a</sup> |                                                                                       |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek                            | Szembetegség, Fokozott könnyezés                                                |                                                                                        |                                                                   |                                          |                                                                                       |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                 | Pangásos szívelégtelenség <sup>b,d</sup> , Supraventricularis tachycardia              |                                                                   |                                          |                                                                                       |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Hypertonia <sup>b,d</sup> , Thromboembolia (venás) <sup>b,d</sup>               | Thromboembolia (artériás) <sup>b,d</sup> , Vérzés <sup>b,d</sup> , Mélyvénás trombózis |                                                                   |                                          | Renalis thromboticus microangiopathia <sup>a,b</sup> , Aneurysma és arteria-dissectio |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | Dyspnoea, Rhinitis, Epistaxis, Köhögés                                          | Tüdővérzés/haemoptysis <sup>b,d</sup> , Tüdő embólia, Hypoxia, Dysphonia <sup>a</sup>  |                                                                   |                                          | Pulmonalis hypertonia <sup>a</sup> , Nasalis septum perforatio <sup>a</sup>           |

| Szervrendszer                                                         | Nagyon gyakori                                                                                           | Gyakori                                                                                                                                                                                  | Ritka | Nagyon ritka | Nem ismert                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Rectalis vérzés,<br>Stomatitis,<br>Obstipatio,<br>Hasmenés,<br>Hányinger,<br>Hányás,<br>Hasi fájdalom    | Emésztőrendszeri perforáció <sup>b,d</sup> ,<br>Bélperforáció,<br>Ileus,<br>Bélelzáródás,<br>Recto-vaginalis fistulák <sup>d,e</sup> ,<br>Emésztőrendszeri rendellenesség,<br>Proctalgia |       |              | Emésztőrendszeri fekély <sup>a</sup>                                                      |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                          |       |              | Epehólyag-perforáció <sup>a,b</sup>                                                       |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Sebgyógyulási szövődmények <sup>b,d</sup> ,<br>Dermatitis exfoliativa,<br>Száras bőr,<br>Bőrelszíneződés | Palmo-plantaris erythroaesthesia szindróma                                                                                                                                               |       |              |                                                                                           |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Arthralgia,<br>Myalgia                                                                                   | Fistula <sup>b,d</sup> ,<br>Izomgyengeség,<br>Hátfájás                                                                                                                                   |       |              | Állkapocs osteonecrosis <sup>a,b</sup> ,<br>Nem mandibularis osteonecrosis <sup>a,f</sup> |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | Proteinuria <sup>b,d</sup>                                                                               |                                                                                                                                                                                          |       |              |                                                                                           |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    | Petefészek-elégtelenség <sup>b,c,d</sup>                                                                 | Kismencedei fájdalom                                                                                                                                                                     |       |              |                                                                                           |
| Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek               |                                                                                                          |                                                                                                                                                                                          |       |              | Magzati fejlődési rendellenességek <sup>a,b</sup>                                         |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia,<br>Fáradtság,<br>Láz,<br>Fájdalom,<br>Nyálkahártyagyulladás                                    | Letargia                                                                                                                                                                                 |       |              |                                                                                           |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei                         | Súlycsökkenés                                                                                            |                                                                                                                                                                                          |       |              |                                                                                           |

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

<sup>a</sup> További információkért nézze meg a 3. táblázatot: „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások”.

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

<sup>c</sup> Az NSABP C-08 vizsgálat 295 betegénél elvégzett alvizsgálata alapján.

<sup>d</sup> Kiegészítő információk az alábbiakban találhatóak, a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben.

<sup>e</sup> A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

<sup>f</sup> Kizárólag gyermekek esetében figyelték meg.

## 2. táblázat: Súlyos mellékhatások gyakoriság alapján

| Szervrendszer                                                   | Nagyon gyakori                                                                      | Gyakori                                                                                                                               | Nem ismert                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fertőző betegségek és parazitafertőzések                        |                                                                                     | Sepsis,<br>Cellulitis,<br>Abscessus <sup>a,b</sup> ,<br>Fertőzés,<br>Húgyúti fertőzések                                               | Nekrotizáló fasciitis <sup>c</sup>                                                                            |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek         | Lázás neutropenia,<br>Leukopenia,<br>Neutropenia <sup>a</sup> ,<br>Thrombocytopenia | Anaemia,<br>Lymphopenia                                                                                                               |                                                                                                               |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek                            |                                                                                     |                                                                                                                                       | Túlérzékenység,<br>Infúziós reakciók <sup>a,b,c</sup>                                                         |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek               |                                                                                     | Dehidráció,<br>Hyponatraemia                                                                                                          |                                                                                                               |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Perifériás szenzoros neuropathia <sup>a</sup>                                       | Cerebrovascularis történés,<br>Syncope,<br>Aluszékonyság,<br>Fejfájás                                                                 | Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma <sup>a,b,c</sup><br>Hypertenzív encephalopathia <sup>c</sup> |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek                 |                                                                                     | Pangásos szívelégtelenség <sup>a,b</sup> ,<br>Supraventricularis tachycardia                                                          |                                                                                                               |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Hypertonia <sup>a,b</sup>                                                           | Thromboembolia (artériás) <sup>a,b</sup> ,<br>Vérzés <sup>a,b</sup> ,<br>Thromboembolia (véna) <sup>a,b</sup> ,<br>Mélyvéna trombózis | Renalis thromboticus microangiopathia <sup>b,c</sup> ,<br>Aneurysma és arteria-dissectio                      |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek |                                                                                     | Tüdővérzés/<br>haemoptysis <sup>a,b</sup> ,<br>Tüdőembólia,<br>Epistaxis,<br>Dyspnoe,<br>Hypoxia                                      | Pulmonalis hypertonia <sup>c</sup> ,<br>Nasalis septum perforatio <sup>c</sup>                                |

| Szervrendszer                                                         | Nagyon gyakori                             | Gyakori                                                                                                                               | Nem ismert                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hasmenés, Hányinger, Hányás, Hasi fájdalom | Bélperforáció, Ileus, Bélelzáródás, Recto-vaginalis fistulák <sup>c,d</sup> , Emésztőrendszeri rendellenesség, Stomatitis, Proctalgia | Emésztőrendszeri perforáció <sup>a,b</sup> , Emésztőrendszeri fekély <sup>c</sup> , Rectalis vérzés |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                |                                            |                                                                                                                                       | Epehólyag-perforáció <sup>b,c</sup>                                                                 |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    |                                            | Sebgyógyulási szövődmények <sup>a,b</sup> , Palmo-plantaris erythrodyesthesia szindróma                                               |                                                                                                     |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei |                                            | Fistula <sup>a,b</sup> , Myalgia, Arthralgia, Izomgyengeség, Hátfájás                                                                 | Alkapocs osteonecrosis <sup>b,c</sup>                                                               |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                |                                            | Proteinuria <sup>a,b</sup>                                                                                                            |                                                                                                     |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek    |                                            | Kismedencei fájdalom                                                                                                                  | Petefészek-elégtelenség <sup>a,b</sup>                                                              |
| Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek               |                                            |                                                                                                                                       | Magzati fejlődési rendellenességek <sup>a,c</sup>                                                   |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Asthenia, Fáradtság                        | Fájdalom, Letargia, Nyálkahártya-gyulladás                                                                                            |                                                                                                     |

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 kontrollkarhoz 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.

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

<sup>b</sup> További információk lentebb, a „Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása” részben találhatók.

<sup>c</sup> További információk „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások” című 3. táblázatban találhatók.

<sup>d</sup> A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

## Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása

### Gastrointestinalis (GI) perforációk 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 betegeknél 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 alapteregségként 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 betegeknél is közöltek.

### GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karinómában szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatban a GI-vaginalis fistulák incidenciája 8,3% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, és 0,9% a kontrollcsoportba tartozó betegek esetében; ezeknek a betegeknél mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült. A bevacizumab + kemoterápiával kezelt csoportban a GI-vaginalis fistulák előfordulása gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknél a korábban besugárzott területen belül újult ki a betegségük (16,7%), szemben azokkal a betegeknél, akik nem részesültek korábban sugárterápiában és/vagy a korábban besugárzott területen belül nem újult ki a betegségük (3,6%). A csak kemoterápiában részesülő kontrollcsoportra vonatkozóan ugyanez az előfordulási gyakoriság 1,1% vs. 0,8% volt. Azoknál a betegeknél, akiknél GI-vaginalis fistula alakul ki, béllezáródás 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-karinómában szenvedő betegeknél 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 kontrollcsoportba tartozó betegek esetében.

Nem gyakran ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ ) a gastrointestinalis traktuson 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)

Minthogy 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 anastomosist 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 kontrollcsoportban 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 (hypertensív 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 kissejtes tüdőkarcinómában szenvedő betegek esetében a hypertensio összes fokozatát az első vonalbeli kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 77,3%-ánál, míg a csak erlotinibbel 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. és 5. fokozatú hypertensió 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.

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

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

#### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont)

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. A bevacizumab-kezelés megkezdése előtt javasolt a proteinuria vizsgálata. Ha a vizelet proteinszintje  $\geq 2$  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. – szerinti 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.

#### Tumorról kapcsolatos vérzés (lásd 4.4 pont)

A vizsgálatokban nagyfokú vagy masszív tüdővérzést/haemoptysist elsősorban nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegekkal 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 tüdőrákban 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 tüdőrákban 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 végbélkarcinómában szenvedő betegeknél, és ezeket a tumorról összefüggő vérzéseknek tekintették.

Tumorról kapcsolatos vérzést ritkán más típusú és elhelyezkedésű tumorok esetén is megfigyeltek, így pl. központi idegrendszerben (*central nervous system* – 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 interim biztonságossági analízis idejéig a 83 bevacizumabbal kezelt beteg közül 1 esetben (1,2%) jelentettek 2. fokozatú CNS vérzést (NCI-CTCAE v.3).

Az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve mucocutan vérzés a bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 50%-ánál fordult elő. Ezek közül a leggyakrabban előforduló vérzés NCI-CTCAE v.3 szerinti 1. fokozatú orrvérzés volt, mely 5 percnél rövidebb ideig 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 dózisfüggő lehet.

Előfordultak kevésbé gyakori, más helyen fellépő, kismértékű mucocutan vérzéses reakciók is, pl. gingiva vérzés vagy vaginalis 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. Cerebrovasculáris 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 infarktust a bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,7%-ánál jelentettek.

Az AVE2192g 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/m<sup>2</sup>-nél nagyobb kumulatív dózisú 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/m<sup>2</sup>-nél nagyobb kumulatív doxorubicin dózist kaptak bevacizumabbal kombinálva.

Túlérzékenységi reakciók / infúziós reakciók (lásd 4.4 pont és A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok című 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).

Fertőzések

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-karcinómában szenvedő betegeknél 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 vastagbél-karcinómában szenvedő betegek adjuváns kezelésére alkalmazták, az újonnan kialakuló – 3 vagy több hónapig tartó amenorrhoea,  $\geq 30$  mNE/ml FSH-szint és negatív szérum  $\beta$ -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 működése helyreállt. A bevacizumab-kezelés termékenységre gyakorolt hosszútávúhosszú távú hatásai nem ismertek.

Laboratóriumi eltérések

A bevacizumab-kezelés csökkent neutrophilszámot, csökkent fehérvérsejtszámot és a vizeletben fehérjeürítést 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 proteinúriával együtt járó, vagy anélkül tapasztalható átmeneti emelkedése (a kiindulási érték 1,5–1,9-szeres tartományában) a bevacizumab alkalmazásához köthető. A bevacizumabbal kezelt betegeknél megfigyelt emelkedett szérum kreatininszint nem járt együtt a veseelégtelenség klinikai manifesztációjának magasabb incidenciájával.

Más különleges betegcsoportok

Idősek

A randomizált klinikai vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy a 65 év feletti betegeknél nő az artériás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a cerebrovasculáris eseményeket (CVA-k), a tranzienst ischaemiás attackokat, (TIA-k) és a myocardialis infarctusokat (MI-k). A 65 évesnél idősebb betegeknél a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest gyakrabban előforduló reakciók a következők voltak: 3–4. fokozatú leukopenia és thrombocytopenia (NCI-CTCAE v.3), a neutropenia minden fokozata, hasmenés, hányinger, fejfájás és fáradtság (lásd 4.4 és 4.8 pont a *Thromboembolia* címszó alatt). Egy klinikai vizsgálatban a  $\geq 3$  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. Az egyéb reakciók, köztük a gastrointestinalis perforatio, a sebgyógyulási szövődmények, a pangásos szívelégtelenség és a vérzés kapcsán megfigyelték, hogy ezeknek az incidenciája az idősebb, 65 év

feletti, bevacizumabbal kezelt betegeknel nem nagyobb, mint a 65 éves vagy fiatalabb, bevacizumabbal kezelt betegeknel.

#### 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” gliomában 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.

A bevacizumab 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.

#### A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

### **3. táblázat: A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások**

| MedDRA-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 infúziós reakciók (a gyakoriság nem ismert); 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 / infúziós reakciók</i> részben fent) |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek                             | Hypertensiv encephalopathia (nagyon ritka) (lásd még a 4.4 pontban, valamint <i>Hypertensio</i> a 4.8 pontban)<br><br>Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (ritka) (lásd még 4.4 pont)                                                                                                                                                                           |
| Érbetegségek és tünetek                                         | Renalis thromboticus microangiopathia, 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 | Nasalis septum perforatio (nem ismert)<br><br>Pulmonalis hypertensio (nem ismert)<br><br>Dysphonia (gyakori)                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                          | Emésztőrendszeri fekély (nem ismert)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                          | Epehólyag-perforáció (nem ismert)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| MedDRA-szervrendszer                                                  | Mellékhatások (gyakoriság*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Állkapocs osteonecrosis (Osteonecrosis of the Jaw – ONJ) eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt betegeknél, melyek többsége olyan betegnél jelentkezett, akinél az állkapocs osteonecrosis kockázati tényezői fennálltak, különös tekintettel az intravénás. biszfoszfonát-kezelésre és/vagy a kórtörténetben invazív fogászati beavatkozásokat igénylő fogászati betegségekre (lásd még 4.4 pontban).<br>Nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg bevacizumabbal kezelt gyermekeknél (lásd 4.8 pont, Gyermekek és serdülők). |
| 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, egyéb cytosztatikumok, monoklonális antitestek, ATC kód: L01X C07

A Lextemy hasonló biológiai 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

### Metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinóma

Az ajánlott adagolás (5 mg/ttkg, 2 hetente) biztonságosságát és hatásosságát metasztatikus vastagbél- vagy végbélkarcinómában vizsgálták, három randomizált, aktív kontrollos 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 elsővonalbeli 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 (5-FU/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/irinotekánnal 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-kezelést (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. csoport). Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab kezelést kapott (3. csoport). 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 (*overall survival*, OS) volt. Az IFL kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte az OS-t, a progressziómentes túlélést (*progression-free survival*, PFS) és a teljes válaszarányt (*overall response rate*, ORR) (lásd 4. táblázat). Az előnyös klinikai hatást, melyet az OS-sel 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 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                             | AVF2107g                     |                                          |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------------------|
|                             | 1. kar<br>IFL + placebo      | 2. kar<br>IFL + bevacizumab <sup>a</sup> |
| 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 <sup>b</sup> | 0,660<br>(p-érték = 0,00004) |                                          |
| Progressziómentes túlélés   |                              |                                          |
| Medián idő (hónap)          | 6,2                          | 10,6                                     |
| Relatív hazard              | 0,54<br>(p-érték < 0,0001)   |                                          |
| Teljes válaszarány          |                              |                                          |
| Arány (%)                   | 34,8                         | 44,8                                     |
|                             | (p-érték = 0,0036)           |                                          |

<sup>a</sup> 5 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>b</sup> A kontrollkarhoz viszonyítva.

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

#### AVF2192g

Ez egy II. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos 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 + placebocsoportba 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 PFS és a túlélés hosszabbodásának tendenciája volt megfigyelhető a csak 5-FU/FA kemoterápiához hasonlítva.

#### AVF0780g

Ez egy II. fázisú, randomizált, aktív kontrolllos, 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 PFS volt. A 2 hetente 5 mg/ttkg bevacizumab hozzáadása az 5-FU/FA-kezeléshez nagyobb objektív válaszarányt, hosszabb PFS-t 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 az 5. táblázat.

**5. táblázat: Az AVF0780g és AVF2192g vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                             | AVF0780g |                                    |                                    | AVF2192g          |                       |
|-----------------------------|----------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------------------|
|                             | 5-FU/FA  | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>a</sup> | 5-FU/FA + bevacizumab <sup>b</sup> | 5-FU/FA + placebo | 5-FU/FA + bevacizumab |
| 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 <sup>c</sup> | -        | 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            |

<sup>a</sup> 5 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>b</sup> 10 mg/ttkg 2 hetente.

<sup>c</sup> A 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, 2 karú részből (I. rész), melyben a betegeket két különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX- és FOLFOX-4-csoport); ezt egy 2 × 2 faktoriális, 4 karú 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<br>vagy<br>FOLFOX-4 +<br>bevacizumab                           | Oxaliplatin                 | 85 mg/m <sup>2</sup> intravénás<br>2 óra                                                      | Oxaliplatin az 1. napon                                                    |
|                                                                         | Leukovorin                  | 200 mg/m <sup>2</sup> intravénás<br>2 óra                                                     | Leukovorin az 1. és 2. napon                                               |
|                                                                         | 5-fluorouracil              | 400 mg/m <sup>2</sup> intravénás<br>bolus, majd<br>600 mg/m <sup>2</sup> intravénás<br>22 óra | 5-fluorouracil intravénás<br>bolus/infúzió, mindegyik az 1. és<br>2. napon |
|                                                                         | Placebo vagy<br>bevacizumab | 5 mg/ttkg intravénás<br>30–90 perc                                                            | 1. nap, FOLFOX-4 adása előtt,<br>2 hetente                                 |
| XELOX vagy<br>XELOX +<br>bevacizumab                                    | Oxaliplatin                 | 130 mg/m <sup>2</sup> intravénás<br>2 óra                                                     | Oxaliplatin az 1. napon                                                    |
|                                                                         | Kapcitabin                  | 1000 mg/m <sup>2</sup> szájon át<br>naponta kétszer                                           | Kapcitabin szájon át naponta<br>kétszer 2 héten át (utána 1 hét<br>szünet) |
|                                                                         | Placebo vagy<br>bevacizumab | 7,5 mg/ttkg intravénás<br>30–90 perc                                                          | 1. nap, a XELOX adása előtt,<br>3 hetente                                  |
| 5-fluorouracil: intravénás bolus injekció közvetlenül a leukovorin után |                             |                                                                                               |                                                                            |

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a PFS 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 PFS és az OS 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 PFS tekintetében a bevacizumab-tartalmú karok eredményei jobbnak bizonyultak, mint a csak kemoterápiával kezelt csoportoké a beválasztás szerinti (*intention-to-treat*, ITT) populációra vonatkozó általános összehasonlításban (7. táblázat).

A PFS-re 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 „jobb mint” analízisből származó legfontosabb hatásossági eredmények (ITT populáció, NO16966 vizsgálat)**

| Végpont (hónap)                               | FOLFOX-4<br>vagy XELOX<br>+ placebo<br>(n=701) | FOLFOX-4<br>vagy XELOX<br>+ bevacizumab<br>(n=699) | p-érték  |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|
| Elsődleges végpont                            |                                                |                                                    |          |
| Medián PFS**                                  | 8,0                                            | 9,4                                                | 0,0023   |
| Relatív hazard (97,5%-os CI) <sup>a</sup>     | 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<br>(Vizsgáló értékelése)** | 49,2%                                          | 46,5%                                              |          |
| Medián teljes túlélés*                        | 19,9                                           | 21,2                                               | 0,0769   |
| Relatív hazard (97,5%-os CI)                  | 0,89 (0,76–1,03)                               |                                                    |          |

\* OS analízis a 2007. január 31-i klinikai zárópontnál

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

<sup>a</sup> 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 (*hazard ratio*, relatív hazard) = 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 OS 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 az OS 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 PFS és az objektív válaszarány tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak (lásd 8. táblázat).

**8. táblázat: Az E3200 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                             | E3200                       |                                     |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|                             | FOLFOX-4                    | FOLFOX-4 + bevacizumab <sup>a</sup> |
| Betegek száma               | 292                         | 293                                 |
| Teljes túlélés              |                             |                                     |
| Medián (hónap)              | 10,8                        | 13,0                                |
| 95%-os CI                   | 10,12–11,86                 | 12,09–14,03                         |
| Relatív hazard <sup>b</sup> | 0,751<br>(p-érték = 0,0012) |                                     |
| Progressziómentes túlélés   |                             |                                     |
| Medián (hónap)              | 4,5                         | 7,5                                 |
| Relatív hazard              | 0,518<br>(p-érték = 0,0001) |                                     |
| Objektív válaszarány        |                             |                                     |
| Arány                       | 8,6%                        | 22,2%                               |
|                             | (p-érték = 0,0001)          |                                     |

<sup>a</sup> 10 mg/ttkg 2 hetente

<sup>b</sup> A kontrollkarhoz viszonyítva

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

#### *ML18147*

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

Szövektanilag igazolt metasztatikus 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 elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt, a randomizációtól a bármely okból bekövetkező elhalálozásig eltelt időként definiálva.

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

9. táblázat: Az ML18147 vizsgálatból származó hatásossági eredmények (ITT populáció)

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

<sup>a</sup>5,0 mg/ttkg 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg 3 hetente

A PFS 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 betegeknek, míg az ML18147 vizsgálatban heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumab-kezelésben már részesült betegeknek. 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 az OS (HR az E3200 vizsgálatban: 0,751, az ML18147 vizsgálatban: 0,81) és a PFS (HR 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 az 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, relatív hazard (HR) 0,69 (p = 0,0002, 95%-os CI 0,56-0,84)

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

## ECOG E2100

Az E2100 vizsgálat egy nyílt, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, melyben a bevacizumab és paklitaxel kombináció hatását olyan lokálisan recidiváló vagy metasztatikus emlőkarinómában szenvedő betegeknél értékelték, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést lokálisan recidiváló vagy metasztatikus betegségükre. A betegeket csak paklitaxellel (90 mg/m<sup>2</sup> 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 metasztatikus betegség kezelésére előzetesen kapott hormonterápia megengedett volt. Adjuváns taxán terápia csak akkor volt megengedett, ha legalább 12 hónappal a jelen vizsgálatba történő belépés előtt befejeződött. A vizsgálatban részt vett 722 beteg többségének HER2-negatív betegsége volt (90%), kisszámú beteg ismeretlen (8%) vagy igazolt HER2-pozitív státuszú (2%) volt, akiket előzőleg vagy kezeltek trasztuzumabbal vagy úgy ítélték meg, hogy a trasztuzumab-kezelés náluk nem alkalmazható. Továbbá, a betegek 65%-a kapott előzetesen adjuváns kemoterápiát, 19% taxánokat és 49% antraciklineket. A központi idegrendszeri metasztázisban szenvedő betegeket, beleértve az előzőleg kezelt vagy eltávolított agyi léziójú betegeket is, kizárták a vizsgálatból.

Az E2100 vizsgálatban a betegeket a betegség progressziójáig kezelték. Azokban az esetekben, ahol a kemoterápia idő előtti abbahagyására volt szükség, monoterápiában adott bevacizumabbal a betegség progressziójáig folytatták a kezelést. A betegek jellemző adatai hasonlóak voltak a kezelési karokon. E vizsgálat elsődleges végpontja a PFS volt, mely a betegség progressziójának a vizsgálók által történő értékelésén alapult. Ezenkívül az elsődleges végpont független felülvizsgálatát is elvégezték. A vizsgálat eredményeit a 10. táblázat foglalja össze.

### 10. táblázat: Az E2100 vizsgálatból származó hatásossági eredmények

| Progressziómentes túlélés                           |                              |                                       |                                             |                                       |
|-----------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                     | Vizsgáló értékelése alapján* |                                       | Független felülvizsgálat értékelése alapján |                                       |
|                                                     | Paklitaxel<br>(n=354)        | Paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n=368) | Paklitaxel<br>(n=354)                       | Paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n=368) |
| Medián PFS (hónap)                                  | 5,8                          | 11,4                                  | 5,8                                         | 11,3                                  |
| HR<br>(95%-os CI)                                   | 0,421<br>(0,343–0,516)       |                                       | 0,483<br>(0,385–0,607)                      |                                       |
| p-érték                                             | < 0,0001                     |                                       | < 0,0001                                    |                                       |
| Válaszarányok (mérhető betegséggel bíró betegeknél) |                              |                                       |                                             |                                       |
|                                                     | Vizsgáló értékelése alapján  |                                       | Független felülvizsgálat értékelése alapján |                                       |
|                                                     | Paklitaxel<br>(n=273)        | Paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n=252) | Paklitaxel<br>(n=243)                       | Paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n=229) |
| Objektív választ<br>mutató betegek %-a              | 23,4                         | 48,0                                  | 22,2                                        | 49,8                                  |
| p-érték                                             | < 0,0001                     |                                       | < 0,0001                                    |                                       |

\* elsődleges analízis

| Teljes túlélés                   |                        |                                       |
|----------------------------------|------------------------|---------------------------------------|
|                                  | Paklitaxel<br>(n=354)  | Paklitaxel/<br>bevacizumab<br>(n=368) |
| Medián teljes túlélés<br>(hónap) | 24,8                   | 26,5                                  |
| HR<br>(95%-os CI)                | 0,869<br>(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 3 hetente. 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 PFS volt. Ezen kívül az elsődleges végpont egy független felülvizsgálatát is elvégezték.

Az AVF3694g vizsgálat végső protokoll által meghatározott, a kapecitabin kohorsz PFS-re és a válaszarányokra vonatkozó független statisztikai értékelésének eredményei a 11. táblázatban láthatóak. Az OS, 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+placebo-karon és 49,9% a kapecitabin+bevacizumab-karon.

**11. táblázat: Az AVF3694g vizsgálatból származó hatásossági eredmények: kapecitabin<sup>a</sup> és bevacizumab/placebo (kap + bevacizumab/pl)**

| Progressziómentes túlélés <sup>b</sup>                         |                             |                                 |                                             |                                 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                | Vizsgáló értékelése alapján |                                 | Független felülvizsgálat értékelése alapján |                                 |
|                                                                | Kap + Pl<br>(n=206)         | Kap +<br>bevacizumab<br>(n=409) | Kap + Pl<br>(n=206)                         | Kap +<br>bevacizumab<br>(n=409) |
| Medián PFS<br>(hónap)                                          | 5,7                         | 8,6                             | 6,2                                         | 9,8                             |
| Relatív hazard vs.<br>placebókar (95%-<br>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) <sup>b</sup> |                             |                                 |                                             |                                 |
|                                                                | Kap + pl (n=161)            |                                 | Kap + bevacizumab (n=325)                   |                                 |
| Objektív választ<br>mutató betegek %-<br>a                     | 23,6                        |                                 | 35,4                                        |                                 |
| p-érték                                                        | 0,0097                      |                                 |                                             |                                 |
| Teljes túlélés <sup>b</sup>                                    |                             |                                 |                                             |                                 |
| HR (95%-os CI)                                                 | 0,88 (0,69–1,13)            |                                 |                                             |                                 |
| p-érték (feltáró)                                              | 0,33                        |                                 |                                             |                                 |

<sup>a</sup>3 hetente 14 napon keresztül naponta kétszer *per os* adott 1000 mg/m<sup>2</sup>

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

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

#### Nem kissejtes tüdőrák

*Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrák első vonalbeli kezelése platinaalapú kemoterápiával kombinálva*

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát platinaalapú kemoterápiával kombinálva a nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek első vonalbeli kezelésében az E4599 és BO17704 vizsgálatokban tanulmányozták. Az E4599 vizsgálat bizonyította a 3 hetente 15 mg/ttkg dózisban adott bevacizumab OS-re 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 PFS-t és a válaszarányt.

#### *E4599*

Az E4599-es számú vizsgálat egy nyílt, randomizált, aktív kontrollós, multicentrikus klinikai vizsgálat, volt, amelyben a bevacizumabot mint első vonalbeli terápiát értékelték lokálisan előrehaladott (III.b stádium, malignus pleurális folyadékgyülemmel), metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegeknél, a túlnyomórészt laphámsejtes hisztológiájú eseteket kivéve.

A betegeket vagy platinaalapú kemoterápia (paklitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>) és karboplatin (AUC=6,0;) kezelésre (PC) randomizálták, mindkettőt a 3 hetes ciklusok 1. napján, összesen 6 cikluson keresztül intravénás infúzióban adva, vagy PC plusz bevacizumab kombinációs kezelésre, melynek során a bevacizumabot 15 mg/ttkg adagban, intravénás infúzióban, minden 3 hetes ciklus 1. napján kapták. A bevacizumab plusz karboplatin-paklitaxel 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 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                           | <b>1. kar<br/>karboplatin/paklitaxel</b> | <b>2. kar<br/>karboplatin/paklitaxel +<br/>bevacizumab<br/>15 mg/ttkg 3 hetente</b> |
|---------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Betegek száma             | 444                                      | 434                                                                                 |
| Teljes túlélés            |                                          |                                                                                     |
| Medián (hónap)            | 10,3                                     | 12,3                                                                                |
| Relatív hazard            | 0,80 (p=0,003)<br>95%-os CI (0,69–0,93)  |                                                                                     |
| Progressziómentes túlélés |                                          |                                                                                     |
| Medián (hónap)            | 4,8                                      | 6,4                                                                                 |
| Relatív hazard            | 0,65 (p<0,0001)<br>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 az OS 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 tüdőrákban szenvedő betegeknél, akik előzőleg kemoterápiát még nem kaptak. Az elsődleges végpont a PFS volt, az OS időtartama a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt.

A betegeket platinaalapú kemoterápiás kezelésre randomizálták, az egyik csoport ciszplatint 80 mg/m<sup>2</sup> adagban, intravénás infúzióban, a 3 hetes ciklus 1. napján, illetve gemcitabint 1250 mg/m<sup>2</sup> adagban, intravénás infúzióban, a 3 hetes ciklus 1. és 8. napján kapott, legfeljebb 6 ciszplatint-gemcitabin cikluson keresztül placebóval kombinálva, a másik csoport ugyanezt a ciszplatint-gemcitabin-kezelést bevacizumabbal kombinálva kapta, ahol a bevacizumabot 7,5 vagy 15 mg/ttkg intravénás 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 az OS analízisét.

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja.

**13. táblázat: A BO17704 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                                         | <b>Ciszplatin/gemcitabin<br/>+ placebo</b> | <b>Ciszplatin/gemcitabin<br/>+ bevacizumab<br/>7,5 mg/ttkg 3 hetente</b> | <b>Ciszplatin/gemcitabin<br/>+ bevacizumab<br/>15 mg/ttkg 3 hetente</b> |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Betegek száma                           | 347                                        | 345                                                                      | 351                                                                     |
| Progressziómentes túlélés               |                                            |                                                                          |                                                                         |
| Medián (hónap)                          | 6,1                                        | 6,7<br>(p=0,0026)                                                        | 6,5<br>(p=0,0301)                                                       |
| Relatív hazard                          |                                            | 0,75<br>[0,62–0,91]                                                      | 0,82<br>(0,68–0,98)                                                     |
| Legjobb teljes válaszarány <sup>a</sup> | 20,1%                                      | 34,1%<br>(p < 0,0001)                                                    | 30,4% (p=0,0023)                                                        |

<sup>a</sup> A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel bíró betegek.

| Teljes túlélés |      |                     |                     |
|----------------|------|---------------------|---------------------|
| Medián (hónap) | 13,1 | 13,6<br>(p=0,4203)  | 13,4<br>(p=0,7613)  |
| Relatív hazard |      | 0,93<br>[0,78–1,11] | 1,03<br>[0,86–1,23] |

*EGFR aktiváló mutációjával együtt járó, nem lapámsejtes, nem kissejtes tüdőkarzinóma 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 tüdőkarzinómában szenvedő betegek esetében, akik -III.B–IV. stádiumú vagy kiújuló betegségükre korábban nem kaptak szisztémás kezelést.

Az elsődleges végpont a független felülvizsgáló értékelésén alapuló PFS volt. A másodlagos végpontok között szerepelt az OS, a válaszarány, 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 intravénásan alkalmazva]) vagy az erlotinib-monoterápiával (naponta 150 mg szájon át) kezelt csoportba, a kezelést a betegség progressziójáig 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: A JO25567 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                                | <b>Erlotinib<br/>N = 77<sup>#</sup></b> | <b>Erlotinib +<br/>bevacizumab<br/>N = 75<sup>#</sup></b> |
|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>PFS<sup>^</sup></b> (hónap) |                                         |                                                           |
| Medián                         | 9,7                                     | 16,0                                                      |
| HR (95%-os CI)                 | 0,54 (0,36–0,79)                        |                                                           |
| p-érték                        | 0,0015                                  |                                                           |
| <b>Teljes válaszarány</b>      |                                         |                                                           |
| Arány (n)                      | 63,6% (49)                              | 69,3% (52)                                                |
| p-érték                        | 0,4951                                  |                                                           |
| <b>Teljes túlélés*</b> (hónap) |                                         |                                                           |
| Medián                         | 47,4                                    | 47,0                                                      |
| HR (95%-os CI)                 | 0,81 (0,53–1,23)                        |                                                           |
| p-érték                        | 0,3267                                  |                                                           |

<sup>#</sup> Összesen 154 beteget (ECOG teljesítmény státusz 0 vagy 1) randomizáltak. Két randomizált beteg azonban még azelőtt befejezte a vizsgálatot, mielőtt bármilyen vizsgálati kezelésben részesült volna.

<sup>^</sup> Vakon végzett független értékelés (a protokoll által meghatározott elsődleges analízis)

\* Feltárási analízis: végső OS analízis a 2017. október 31-i klinikai záráspontnál; megközelítőleg a betegek 59%-a halt meg.

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

#### 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 kezeléseként. 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 az OS volt, a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt a PFS. 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, az OS-ben 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 az OS analízisét.

A hatásossági eredményeket a 15. táblázat mutatja be.

**15. táblázat: A BO17705 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

|                                                                        | <b>BO17705</b>                          |                                         |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                        | <b>Placebo + IFN<sup>a</sup></b>        | <b>Bv<sup>b</sup> + IFN<sup>a</sup></b> |
| Betegek száma                                                          | 322                                     | 327                                     |
| Progressziómentes túlélés<br>Medián (hónap)                            | 5,4                                     | 10,2                                    |
| Relatív hazard<br>95%-os CI                                            | 0,63<br>0,52–0,75<br>(p-érték < 0,0001) |                                         |
| Objektív válaszarány (%) a mérhető<br>betegséggel bíró betegeknél<br>N | 289                                     | 306                                     |
| Válaszarány                                                            | 12,8%                                   | 31,4%                                   |
|                                                                        | (p-érték < 0,0001)                      |                                         |

<sup>a</sup> Interferon alfa-2a 9 millió NE 3/×/hét

<sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/ttkg 2 hetente

|                                  |                                       |      |
|----------------------------------|---------------------------------------|------|
| Teljes túlélés<br>Medián (hónap) | 21,3                                  | 23,3 |
| Relatív hazard<br>95%-os CI      | 0,91<br>0,76–1,10<br>(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 dózisének 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 PFS medián értéke 8,5 hónap, szemben a 9,9 hónappal). Mindkét karon hét beteg mutatott objektív választ. A bevacizumab erlotinibbel történő kiegészítése nem eredményezte az OS (HR = 1,764; p = 0,1789), az objektív válasz időtartam (6,7 hónap, szemben a 9,1 hónappal) vagy a tünetekkel járó progresszióig eltelt idő (HR = 1,172; p = 0,5076) javulását.

#### AVF0890

Ez egy randomizált, II. fázisú vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát hasonlították a placeboéhoz. Összesen 116 beteget randomizáltak vagy

bevacizumabot 3 mg/ttkg adagban, kéthetente (n = 39), vagy 10 mg/ttkg adagban 2 hetente (n = 37), vagy placebót (n = 40) kapó csoportba. Egy interim analízis azt mutatta, hogy a betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan megnőtt a 10 mg/ttkg csoportban a placebocsoportéhoz hasonlítva (relatív hazard = 2,55;  $p < 0,001$ ). Kis, határérték szignifikanciát mutató különbség volt a betegség progressziójáig eltelt időben a 3 mg/ttkg csoport és a placebo-csoport között (relatív 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, három karú 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 tumorelles-kezelést kaptak a petefészek karcinómára (pl. kemoterápia, monoklonális antitest-terápia, tirozin-kináz inhibitor-kezelés vagy hormonkezelés) vagy korábban hasi- vagy kismedencei sugárkezelést kaptak, kizárták a vizsgálatból.

Összesen 1873 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi három karra:

- CPP-kar: Öt ciklus placebo (a 2. ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15-kar: Öt ciklus bevacizumab ( $15 \text{ mg/kg}$  3 hetente a 2. ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15+-kar: Öt ciklus bevacizumab ( $15 \text{ mg/kg}$  háromhetente a 2. ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel ( $175 \text{ mg/m}^2$ ) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott bevacizumab követ ( $15 \text{ mg/kg}$  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 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. Ezenkívül 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 vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

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

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

<sup>2</sup> Kontrollkarhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazard.

<sup>3</sup> Egyoldalas lograng p-érték

<sup>4</sup> p-érték határ 0,0116.

<sup>5</sup> A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel bíró betegek

<sup>6</sup> A végső OS 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 progressziót vagy a nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazard 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 házárd 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 házárd 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 PFS<sup>1</sup> eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a GOG-0218 vizsgálatban**

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

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

<sup>2</sup> Jelentős reziduális betegséggel.

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

<sup>4</sup> A kontrollkarhoz képest.

#### BO17707 (ICON7)

A BO17707 egy III. fázisú, két karú, multicentrikus, randomizált, kontrolllos, nyílt vizsgálat volt, amelyben a bevacizumabbal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását elemezték FIGO I. vagy II.A (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 peritonealis karcinómában szenvedő, műtéten átesett betegeknél (NCI-CTCAE v.3). Ebben a vizsgálatban a FIGO stádium beosztás 1988-as verzióját használták.

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

Összesen 1528 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi két karra:

- CP-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) 6 háromhetes cikluson keresztül

- CPB7,5+-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) 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 bevásztott 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) vizsgálatból származó hatásossági eredmények**

| Progressziómentes túlélés               |                                        |                      |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|
|                                         | CPP<br>(n = 764)                       | CPB7,5+<br>(n = 764) |
| Medián PFS (hónap) <sup>2</sup>         | 16,9                                   | 19,3                 |
| Relatív hazard [95%-os CI] <sup>2</sup> | 0,86 [0,75–0,98]<br>(p-érték = 0,0185) |                      |
| Objektív válaszarány                    |                                        |                      |
|                                         | CPP<br>(n = 277)                       | CPB7,5+<br>(n = 272) |
| Válaszarány                             | 54,9%                                  | 64,7%                |
|                                         | (p-érték = 0,0188)                     |                      |
| Teljes túlélés <sup>3</sup>             |                                        |                      |
|                                         | CPP<br>(n = 764)                       | CPB7,5+<br>(n = 764) |
| Medián (hónap)                          | 58,0                                   | 57,4                 |
| Relatív hazard [95%-os CI]              | 0,99 [0,85–1,15]<br>(p-érték = 0,8910) |                      |

<sup>1</sup> A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel bíró betegeknél

<sup>2</sup> A vizsgáló által értékelt PFS analízis 2010. november 30-i adatzárással

<sup>3</sup> A végső OS 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: PFS<sup>1</sup> eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a BO17707 (ICON7) vizsgálatban**

| III. stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel <sup>2,3</sup>   |                 |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|
|                                                                                                    | CP<br>(n = 368) | CPB7,5+<br>(n = 383) |
| Medián PFS (hónap)                                                                                 | 17,7            | 19,3                 |
| Relatív hazard (95%-os CI) <sup>4</sup>                                                            |                 | 0,89 (0,74–1,07)     |
| III. stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel <sup>3</sup> |                 |                      |
|                                                                                                    | CP<br>(n = 154) | CPB7,5+<br>(n = 140) |
| Medián PFS (hónap)                                                                                 | 10,1            | 16,9                 |
| Relatív hazard (95%-os CI) <sup>4</sup>                                                            |                 | 0,67 (0,52–0,87)     |
| Randomizált betegek IV. stádiumú betegséggel                                                       |                 |                      |
|                                                                                                    | CP<br>(n = 97)  | CPB7,5+<br>(n = 104) |
| Medián PFS (hónap)                                                                                 | 10,1            | 13,5                 |
| Relatív hazard (95%-os CI) <sup>4</sup>                                                            |                 | 0,74 (0,55–1,01)     |

<sup>1</sup> A vizsgáló által értékelt PFS analízis 2010. november 30-i adatzárással

<sup>2</sup> Jelentős reziduális betegséggel vagy anélkül.

<sup>3</sup> A teljes randomizált betegpopuláció 5,6%-ának volt III.B stádiumú betegsége.

<sup>4</sup> A kontrollkarhoz képest.

### 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, négy karú, nyílt, multicentrikus III. fázisú vizsgálat értékelte.

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

- Paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> 24 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan a 2. napon, 3 hetente, vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan a 2. napon, 3 hetente, vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan az 1. napon, 3 hetente
- Paklitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> 24 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan a 2. napon, valamint bevacizumab 15 mg/kg intravénásan a 2. napon, 3 hetente; vagy

Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan a 2. napon, valamint bevacizumab 15 mg/kg intravénásan a 2. napon, 3 hetente;

vagy  
Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m<sup>2</sup> intravénásan az 1. napon, valamint bevacizumab 15 mg/kg intravénásan az 1. napon, 3 hetente

- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és topotekán 0,75 mg/m<sup>2</sup> 30 perces intravénás infúzióban az 1–3. napokon, 3 hetente
- Paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és topotekán 0,75 mg/m<sup>2</sup> 30 perces intravénás infúzióban az 1–3. napokon, valamint bevacizumab 15 mg/kg intravénásan az 1. 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-inhibítort 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 az OS volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a PFS és az objektív válaszarány. Az elsődleges elemzésből és a követési elemzésből származó eredményeket a bevacizumab-kezelés és a vizsgálati kezelések szerint a 20., illetve a 21. táblázat mutatja.

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

|                                                                    | Kemoterápia<br>(n=225)                                | Kemoterápia +<br>bevacizumab<br>(n=227) |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Elsődleges végpont</b>                                          |                                                       |                                         |
| <b>Teljes túlélés – Elsődleges elemzés<sup>6</sup></b>             |                                                       |                                         |
| Medián (hónap) <sup>1</sup>                                        | 12,9                                                  | 16,8                                    |
| Relatív hazard (95%-os CI)                                         | 0,74 (0,58–0,94)<br>(p-érték <sup>5</sup> = 0,0132)   |                                         |
| <b>Teljes túlélés – Kontrollvizsgálati elemzés<sup>7</sup></b>     |                                                       |                                         |
| Medián (hónap) <sup>1</sup>                                        | 13,3                                                  | 16,8                                    |
| Relatív hazard (95%-os CI)                                         | 0,76 (0,62–0,94)<br>(p-érték <sup>5,8</sup> = 0,0126) |                                         |
| <b>Másodlagos végpontok</b>                                        |                                                       |                                         |
| <b>Progressziómentes túlélés - Elsődleges elemzés<sup>6</sup></b>  |                                                       |                                         |
| Medián PFS (hónap) <sup>1</sup>                                    | 6,0                                                   | 8,3                                     |
| Relatív hazard (95%-os CI)                                         | 0,66 (0,54–0,81)<br>(p-érték <sup>5</sup> < 0,0001)   |                                         |
| <b>Legjobb teljes válaszarány - Elsődleges elemzés<sup>6</sup></b> |                                                       |                                         |
| Reagálók (Válaszarány) <sup>2</sup>                                | 76 (33,8%)                                            | 103 (45,4%)                             |
| Válaszarányok <sup>3</sup> (95%-os CIa <sup>3</sup> )              | (27,6%–40,4%)                                         | (38,8%–52,1%)                           |
| Válaszarányok különbsége                                           | 11,60%                                                |                                         |
| Válaszarányok különbsége <sup>4</sup> (95%-os CI)                  | (2,4%–20,8%)                                          |                                         |
| p-érték (Khí-négyzet teszt)                                        | 0,0117                                                |                                         |

<sup>1</sup> Kaplan–Meier módszerrel becsült érték

<sup>2</sup> Megerősített CR-t és PR-t, mint legjobb teljes választ mutató betegek és a betegek százalékos aránya, a százalékos arányt a vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel bíró betegek száma alapján számították ki

<sup>3</sup> 95%-os CI, egymintás binomiális Pearson–Clopper módszerrel meghatározott próba

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

<sup>5</sup> Lograng teszt (stratifikált)

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

<sup>7</sup> A kontrollvizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték

<sup>8</sup> A p-érték kizárólag leíró célzattal került feltüntetésre

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

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

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

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

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a bevacizumabot tartalmazó referencia gyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőkarcinómában, a vastagbél és végbél adenokarcinómájában, tüdőkarinómában (kissejtes és nem kissejtes karinóma), vese és vesemedence karinómában (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatos, világossejtes sarcoma, mesoblasticus nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora), petefészek karinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok), petevezeték karinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejt tumorok), peritonealis karinómában (kivéve blastomák és sarcomák), cervix karinómában és méhtest karinómában.

### „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 háttérben 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/m<sup>2</sup>) kombinációjával kéthetente egyszer a progresszióig. Objektív radiológiai választ (részleges vagy teljes) nem tapasztaltak (MacDonald kritériumok). A toxicitás és mellékhatások között artériás hypertensio és fáradtság, valamint központi idegrendszeri ischaemia akut neurológiai deficitel 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/m<sup>2</sup>) 2 hetente. 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” gliomában (HGG) szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO25041) a betegeket műtétet követően sugárterápiával (*radiation therapy*, RT) 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” gliomában (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 hazard 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 (36,0%, 95%-os CI: 25,2%–47,9%) a kemoterápiás karon, és 63 betegből 34 beteg (54,0%, 95%-os CI: 40,9%–66,6%) a bevacizumab + kemoterápiás karon. 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 intravénás 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 daganattelenes 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 intravénás adag  $^{125}\text{I}$ -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 sejtszintű metabolizmussal szemben, másrészt az IgG hosszú terminális felezési idejét.

### Elimináció

A clearance értéke átlagosan 0,188 és 0,220 l/nap nők, illetve 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 betegeknek, 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 hónaptól 21 éves korig, 5,9 kg-tól 125 kg-ig), 4 klinikai vizsgálatban értékelték egy populációs farmakokinetikai modell alkalmazásával. A farmakokinetikai eredmények azt mutatják, hogy a bevacizumab testtömegre normalizált (kisebb testtömegeknél 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 szérumkoncentrációnál 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 (Termékenység, terhesség és szoptatás), valamint a 4.8 pontban (Nemkívánatos hatások, mellékhatások) találhatóak.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Nátrium-foszfát (E339)  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalóz-dihidrát  
Poliszorbát 20 (E432)  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Bontatlan injekciós üveg  
2 év

#### Hígított gyógyszer

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

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.  
Nem fagyasztható!  
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

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

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

4 ml koncentrátum, 20 mm-es, flurotec bevonatú, klórbutil gumidugóval, alumínium zárókupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárt injekciós üvegben (I. típusú átlátszó üveg), mely 100 mg bevaccinumot tartalmaz. Egy doboz 1 vagy 5 db injekciós üveget tartalmaz.

16 ml koncentrátum, 20 mm-es, flurotec bevonatú, klórbutil gumidugóval, alumínium zárókupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárt injekciós üvegben (I. típusú átlátszó üveg), mely 400 mg bevaccinumot tartalmaz. Egy doboz 1, 2 vagy 3 db injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A Lextemy-t egészségügyi szakembernek, kell elkészítenie aszeptikus technikával, ezzel biztosítva az elkészített oldat sterilitását. A Lextemy elkészítéséhez steril tűt és fecskendőt kell használni.

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

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

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

A Lextemy egy egyszeri beadásra való gyógyszer, mivel nem tartalmaz tartósítószert.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
Írország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1516/001  
EU/1/20/1516/002  
EU/1/20/1516/003  
EU/1/20/1516/004  
EU/1/20/1516/005

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

## **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 ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Biocon Biologics India Limited  
Special Economic Zone  
Plot No.: 2, 3, 4 & 5, Phase- IV  
Bommasandra-Jigani Link Road  
Bommasandra Post  
Bengaluru  
Karnataka - 560099  
India

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Írország

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

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

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

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

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak

jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

### **III. MELLÉKLET**

#### **CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Lextemy 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bevacizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-foszfát (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20 (E432), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db, 4 ml töltettérfogatú injekciós üveg

5 db, 4 ml töltettérfogatú injekciós üveg

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, MELY 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

Mylan IRE Healthcare Limited

Unit 35/36 Grange Parade

Baldoyle Industrial Estate

Dublin, 13

Írország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(D)

EU/1/20/1516/001 – 1 db injekciós üveg

EU/1/20/1516/002 – 5 db injekciós üveg

## 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.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

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

Lextemy 25 mg/ml steril koncentrátum  
bevacizumab  
Hígítás után iv. alkalmazásra.

**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

Lextemy 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz  
bevacizumab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bevacizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-foszfát (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20 (E432), injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db, 16 ml töltetértfogató injekciós üveg  
2 db, 16 ml töltetértfogató injekciós üveg  
3 db, 16 ml töltetértfogató injekciós üveg

400 mg/16 ml

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

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

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
Írország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1516/003 – 1 db injekciós üveg

EU/1/20/1516/004 – 2 db injekciós üveg

EU/1/20/1516/005 – 3 db injekciós üveg

## 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.

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG**

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

Lextemy 25 mg/ml steril koncentrátum  
bevacizumab  
Hígítás után iv. alkalmazásra.

**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**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Lextemy 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 betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Lextemy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lextemy 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 nyirokerekek 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.

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

A Lextemy-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.

A Lextemy-t felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott nem kis Sejtes tüdődaganat kezelésére is. A Lextemy-t platina-tartalmú kemoterápiával együtt alkalmazzák.

A Lextemy-t felnőtt betegeknél az előrehaladott nem kis Sejtes tüdődaganat kezelésére is alkalmazzák, amikor a daganatos sejtekben az epidermális növekedési faktor receptor (ENFR) nevű fehérje specifikus mutációja áll fenn. A Lextemy-t erlotinibbel kombinálva fogják alkalmazni.

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

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

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

## 2. Tudnivalók a Lextemy alkalmazása előtt

### Nem kaphat Lextemy-t:

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

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadják Önnek a Lextemy-t, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- Lehetséges, hogy a Lextemy fokozza a bélfal kilyukadásának veszélyét. Ha olyan betegsége van, mely gyulladást okoz a hasüregben (pl. divertikulitisz, gyomorfekély, kemoterápiát kísérő vastagbélgyulladás), beszélje meg kezelőorvosával.
- A Lextemy 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.
- Ez a gyógyszer 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 műtéti sebe még nem gyógyult be, nem kaphatja ezt a gyógyszert.
- A Lextemy megnövelheti a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben kialakuló súlyos fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha kilyukadt a bélfa, vagy sebgyógyulási zavara volt.
- A Lextemy növelheti a magas vérnyomás előfordulását. Ha magas vérnyomása van, ami vérnyomáscsökkentőkkel nehezen kezelhető, beszéljen kezelőorvosával. Fontos, hogy a Lextemy-kezelés megkezdése előtt vérnyomását megfelelően beállítsák.
- Ha Önnek aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a fehérjevizelés kockázatát, különösen ha már magas vérnyomása is van.
- Megnövekedhet a vérrögök kialakulásának kockázata az artériájában (ez egy értípus), ha Ön 65 évesnél idősebb, ha Ön cukorbeteg, vagy ha már előfordult, hogy vérrög képződött az artériájában. Beszéljen kezelőorvosával, mivel a vérrögök szívinfarktust és sztrókot (agyi érkatasztrófát) okozhatnak.
- A Lextemy a vénákban (ez egy értípus) is megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát.
- Ez a gyógyszer vérzést, különösen a rosszindulatú daganattal összefüggő vérzést okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek vagy családtagjainak vérzéssel kapcsolatos problémái vannak, vagy ha bármilyen okból vérhígító készítményt szed.
- A Lextemy vérzést okozhat az agyban vagy az agy körül. Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben az agyat érintő áttétes daganata van.

- A Lextemy megnövelheti a vérzés kockázatát a tüdőben, ami vér felkőhögésével vagy véres köpetürítéssel is járhat. Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, ha ezen tünetek korábban is jelentkeztek.
- A Lextemy fokozhatja a szívgyengeség kialakulásának kockázatát. Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon róla, ha valaha antraciklineket kapott (például doxorubicint, ami egy bizonyos típusú kemoterápia, melyet egyes daganatok kezelésére alkalmaznak), vagy mellkasbesugárzást kapott, vagy szívbetegsége van.
- Ez a gyógyszer fertőzések kialakulását és a neutrofil sejtek (egyfajta vérsejt, amely a baktériumok elleni védelemben fontos) számának csökkenését okozhatja.
- A Lextemy túlérzékenységet és/vagy infúziós reakciót (injekció beadásával kapcsolatos reakciók) 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 a Lextemy-kezeléssel. Ha magas vérnyomással járó vagy magas vérnyomástól függetlenül jelentkező fejfájása, látásromlása, zavartsága vagy görcsrohamai vannak, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

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

Mielőtt Lextemy-t kap, vagy a Lextemy-kezelés alatt:

- ha fájdalmat érez vagy érzett a szájában, fogaiban és/vagy állkapcsában, duzzadt vagy sebes a szája belülről, zsibbadtnak vagy nehéznek érzi az állkapcsot, 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 Lextemy-kezelést kap, különösen akkor, ha egyidejűleg vérbe adott injekcióban biszfoszfónát-kezelést is kap vagy korábban ilyet kapott.

Kezelőorvosa azt tanácsolhatja Önnek, hogy a Lextemy-kezelés megkezdése előtt vegyen részt fogászati ellenőrzésen.

### **Gyermekek és serdülők**

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

Az állkapocscsont kivételével a többi csont esetében csontszövetelhalást (oszteonekrózis) jelentettek 18 évesnél fiatalabb, Lextemy-vel kezelt betegeknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a Lextemy**

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

A Lextemy egyidejű alkalmazása egy másik, szunitinib-maleát (vese- és gyomor-bélrendszeri daganat esetén írják elő) nevű gyógyszerrel súlyos mellékhatásokat okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, hogy ezt a két gyógyszert semmiképpen se kapja egyidejűleg.

Mondja el kezelőorvosának, ha platina- vagy taxánapú terápiaiban részesül tüdő- vagy áttétet adó emlődaganat kezelésére. Ezen terápiaak Lextemy-vel 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. A Lextemy károsíthatja a magzatot azzal, hogy meggátolja az újabb vérerek kialakulását. A kezelőorvos meg fogja beszélni Önnel, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon a Lextemy-kezelés folyamán és még legalább 6 hónapig az utolsó adag Lextemy alkalmazása után.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha terhes, vagy ha teherbe esik mialatt ezzel a gyógyszerrel kezelik, vagy ha gyermeket tervez a közeljövőben.

Tilos szoptatnia gyermekét a Lextemy-kezelés alatt és még legalább 6 hónapig az utolsó Lextemy adag alkalmazása után, mert a készítmény hatással lehet a csecsemő növekedésére és fejlődésére.

A Lextemy károsíthatja a női fogamzóképességet. További információért forduljon kezelőorvosához.

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

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem állapították meg, hogy a Lextemy csökkenti-e a gépjárművezetéshez és az eszközök vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a Lextemy alkalmazása során aluszékonyságról 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.

### **A Lextemy nátriumot tartalmaz.**

Ez a gyógyszer 4,196 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 4 ml töltettérfogatú injekciós üvegenként. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,21%-ának felnőtteknél.

Ez a gyógyszer 16,784 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 16 ml töltettérfogatú injekciós üvegenként. Ez megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,84%-ának felnőtteknél.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Lextemy-t?**

### **Adagolás és a beadás gyakorisága**

A Lextemy 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 Lextemy adagot fogja rendelni. Két- vagy 3 hetente egyszer fog Lextemy-kezelést kapni. Az infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre; ezt a kezelést mindaddig kaphatja, amíg a Lextemy képes gátolni a daganat növekedését. Kezelőorvosa ezt megbeszéli Önnel.

### **Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és a beadás módja**

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

### **A Lextemy-kezelést átmenetileg abba kell hagyni**

- ha súlyos fokú magasvérnyomás alakul ki Önnél, melyet vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel szükséges kezelni,
- ha műtét után a sebe nem megfelelően gyógyul,
- ha Ön műtéten esik át.

#### **A Lextemy-kezelést véglegesen abba kell hagyni**

- ha súlyosfokú magasvérnyomás lép fel Önnél, 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 bélfa 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 Lextemy-t adtak Önnek**

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

#### **Ha kimarad a Lextemy egy adagja**

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Lextemy alkalmazását**

A Lextemy-kezelés befejezése leállíthatja a daganat növekedésére kifejtett hatást. Ne hagyja abba a Lextemy-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.

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

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg, amikor a Lextemy-t kemoterápiával kombináltan adták. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy ezeket a mellékhatásokat biztosan a Lextemy 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 tapasztal.

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

Súlyos mellékhatások, melyek **nagyon gyakoriak** lehetnek (10-ből 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 (100-ból 1–10 beteget érinthet):

- a bél falának átllyukadása (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 nyelöcsőben, ami fájdalmas lehet és nyelési nehézséget okoz,
- fájdalom, mint pl. fejfájás, hátfájás, kismedencei fájdalom és a végbél területének fájdalma,
- elhatárolt gennygyülem,
- 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 **gyakorisága nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a bőr vagy bőr alatti mélyebb rétegek súlyos fertőzése, különösen, ha lyukak vannak a bélfalon vagy sebgyógyulási problémái vannak,
- allergiás reakciók (a tünetek a következők lehetnek: légzési nehézség, arc-vörösség, kiütés, alacsony vérnyomás vagy magas vérnyomás, alacsony oxigénszint a vérben, mellkasi fájdalom és hányinger/hányás),
- 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 (hajszálerek) elzáródása,
- rendellenesen magas vérnyomás a tüdőerekben, melynek hatására a jobb szívfél a normálisnál nehezebben működik,
- 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, ami a környező szövetek fájdalmával és gyulladásával járhat (erre vonatkozó ajánlásokat a mellékhatások felsorolása alatti bekezdésekben olvashat),
- az 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-ből 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,
- testtömegcsökkenés,
- orrvérzés.

**Gyakori** (100-ból 1–10 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 véralvasásban szerepet játszó sejtek száma,
- hasmenés,
- hányinger,
- fejfájás,
- kimerültség,
- magas vérnyomás.

A Lextemy 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.

Fájdalom a szájában, fogaiban és/vagy állkapcsában, duzzadt vagy sebes a szája belülről, zsibbadtnak vagy nehéznek érzi az állkapcsát, vagy meglazul egy foga. Ezek az állkapocscsont-károsodás (osztonekrózis) jelei vagy tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ezek közül bármelyiket észleli.

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

A Lextemy-t úgy fejlesztették ki és úgy gyártották, hogy a daganatos betegség kezeléséhez a vérkeringésbe kell fecskendezni. Nem arra tervezték és készítették, hogy a szembe injekciózzák. Ezt az alkalmazási módot nem hagyták jóvá. Amikor a Lextemy-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 kísérve, mely a látás egy részének elvesztéséhez vezet,
- Megnövekedett szemnyomás,
- Vérzés a szemben.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészt 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 a Lextemy-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. Ne használja a Lextemy-t, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét vagy elszíneződést észlel.

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Lextemy?**

- A készítmény hatóanyaga a bevacizumab. 1 ml koncentrátum 25 mg bevacizumabot tartalmaz, 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: nátrium-foszfát (E339),  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalóz-dihidrát, poliszorbát 20 (E432) és injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A Lextemy nátriumot tartalmaz”.

### **Milyen a Lextemy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Lextemy egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. A koncentrátum tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halvány barna, látható szemcséktől mentes folyadék. A koncentrátum gumidugóval lezárt injekciós üvegben kerül kiszerezésre. A 4 ml-es injekciós üvegek 1 vagy 5 db injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kaphatók. A 16 ml-es injekciós üvegek 1, 2 vagy 3 db injekciós üveget tartalmazó kiszerezésben kaphatók.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36 Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin, 13  
Írország

**Gyártók**

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics  
Newenham Court  
Northern Cross  
Malahide Road  
Dublin 17  
Írország

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1  
Bad Homburg v. d. Hoehe  
Hessen, 61352  
Németország

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan EPD bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tlf: + 45 28116932

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan EPD bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan Healthcare BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.  
Τηλ: +30 210 9891 777

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S.  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Írország**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 (0) 87 1694982

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Mylan Österreich GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 80

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

**Mylan Finland OY**  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Észak-Írország)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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