

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβασιζουμάμπης*.

Κάθε φιαλίδιο 4 ml περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο 16 ml περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.

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

*Η μπεβασιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παράγεται με τεχνολογία DNA σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

Αχρωμο έως κιτρινωπό ή καστανωπό ιριδίζον υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το Alymsys σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*human epidermal growth factor receptor 2*, HER2), παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Το Alymsys σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού για τους οποίους δε θεωρείται κατάλληλη η θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των ταξανών ή των ανθρακυκλινών. Οι ασθενείς που έχουν λάβει σχήματα ταξανών και ανθρακυκλινών στο πλαίσιο επικουρικής θεραπείας εντός των τελευταίων 12 μηνών θα πρέπει να αποκλείονται από τη θεραπεία με Alymsys σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του (HER2), παρακαλούμε, παρακαλούμε ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

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

Το Aylmsys, σε συνδυασμό με ερλοτινίμη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με ανεγχείρητο προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Aylmsys σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο και/ή μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο.

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

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

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού (mCRC)

Η συνιστώμενη δόση του Aylmsys, που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση, είναι είτε 5 mg/kg είτε 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

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

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

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

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

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)

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

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

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

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

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

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

Ο έλεγχος για τις μεταλλάξεις του EGFR θα πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό Aylmsys και ερλοτινίμης. Είναι σημαντικό να επιλεγεί μια καλά τεκμηριωμένη και επικυρωμένη μεθοδολογία προκειμένου να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

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

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

Ανατρέξτε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες της ερλοτινίμης για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης της ερλοτινίμης.

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός νεφροκυτταρικός καρκίνος (mRCC)

Η συνιστώμενη δόση του Aylmsys είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

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

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

Αρχική θεραπεία (Front-Line)

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

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

Θεραπεία της ευαίσθητης στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου

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

Θεραπεία της ανθεκτικής στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου

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

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

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

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Τρόπος χορήγησης

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

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

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε προϊόντα κυττάρων ωθήκης κινεζικού κρικητου (Chinese Hamster Ovary, CHO) ή άλλα ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ή εξανθρωποποιημένα αντισώματα.
- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

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

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

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

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

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση συριγγίων όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με μεβεσιζουμάμπη. Το Alymsys πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς με τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο ή οποιοδήποτε συρίγγιο Βαθμού 4 [Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α. (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE έκδοση 3)]. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη συνεχή χρήση της μεβεσιζουμάμπης σε ασθενείς με άλλα συρίγγια.

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

Επιπλοκές επούλωσης τραύματος (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8)

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση υπέρτασης σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Τα κλινικά στοιχεία ασφάλειας υποδηλώνουν ότι η επίπτωση της υπέρτασης είναι πιθανό να είναι δοσοεξαρτώμενη. Προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη της θεραπείας με Alymsys. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση κατά την έναρξη της θεραπείας.

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

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

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

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

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πρωτεϊνουρίας όταν λαμβάνουν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρωτεϊνουρία όλων των βαθμών (Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α. [NCI-CTCAE έκδοση 3]) μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Συνιστάται παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας με ανάλυση ούρων με δοκιμαστική ταινία πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό

σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο (NCI-CTCAE έκδοση 3).

Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

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

Φλεβική θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

Το Alymsys θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με θρομβοεμβολικές αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή (Βαθμού 4), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (NCI-CTCAE έκδοση 3). Οι ασθενείς με ≤ Βαθμού 3 θρομβοεμβολικές αντιδράσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (NCICTCAE έκδοση 3).

Αιμορραγία

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

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

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

Πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση

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

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

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

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

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

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

Στη μελέτη AVF3694g στους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνες οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης CHF όλων των βαθμών στην ομάδα ανθρακυκλίνης + μεβασισζουμάμπης συγκριτικά με την θεραπεία με ανθρακυκλίνες μόνο. Οι αντιδράσεις με CHF Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν κάπως συχνότερες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μεβασισζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα σε ασθενείς σε άλλες μελέτες του μεταστατικού καρκίνου του μαστού που δεν έλαβαν ταυτόχρονη θεραπεία με ανθρακυκλίνες (NCI-CTCAE έκδοση 3) (βλ. παράγραφο 4.8).

Ουδετεροπενία και λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

Οι ασθενείς πιθανόν να βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν αντίδραση κατά την έγχυση/υπερευαισθησίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση μεβασισζουμάμπης, όπως είναι αναμενόμενο για κάθε έγχυση ενός θεραπευτικού εξανθρωποποιημένου μονοκλωνικού αντισώματος. Εάν εκδηλωθεί αντίδραση, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να χορηγηθούν οι κατάλληλες θεραπείες. Η συστηματική χορήγηση προληπτικής αγωγής δεν απαιτείται.

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

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

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

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση

Η σύνθεση του Alymsys δεν είναι διαμορφωμένη για ενδοϋαλοειδική χορήγηση.

Οφθαλμικές διαταραχές

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

Συστηματικές επιδράσεις μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση

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

Ωοθηκική ανεπάρκεια/γονιμότητα

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

Έκδοχα

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση αντineοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της μεβεσισζουμάμπης

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά ουσιαστική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της συγχρηγούμενης χημειοθεραπείας στη φαρμακοκινητική της μεβεσισζουμάμπης σύμφωνα με τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Δεν υπήρξαν ούτε στατιστικά ούτε κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της μεβεσισζουμάμπης σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με

μπεβασιζουμάμπη, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α, ερλοτινίμπη ή άλλες χημειοθεραπείες (IFL, 5-FU/LV, καρβοπλατίνα/πακλιταξέλη, καπεσιταβίνη, δοξορουβικίνη ή σισπλατίνη/γεμισιταβίνη).

Επίδραση της μπεβασιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση της μπεβασιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική της συγχωρηγούμενης ιντερφερόνης άλφα- 2α, με την ερλοτινίμπη (και του ενεργού μεταβολίτη της, OSI-420), ή της χημειοθεραπείας ιρινοτεκάνης (και του ενεργού μεταβολίτη της SN38), ή των χημειοθεραπειών ιρινοτεκάνης (και του ενεργού μεταβολίτη της, SN38), καπεσιταβίνης, οξαλιπλατίνης (όπως αποδείχθηκε από τη μέτρηση της ελεύθερης και συνολικής πλατίνας) και σισπλατίνης. Συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της μπεβασιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης δε μπορούν να εξαχθούν.

Συνδυασμός μπεβασιζουμάμπης και μηλικής σουντινίμπης

Σε δύο κλινικές μελέτες του μεταστατικού νεφροκυτταρικού καρκινώματος, αναφέρθηκε μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (microangiopathic haemolytic anaemia, MAHA) σε 7 από 19 ασθενείς που έλαβαν αγωγή συνδυασμού με μπεβασιζουμάμπη (10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες) και μηλική σουντινίμπη (50 mg ημερησίως).

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

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

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

Ακτινοθεραπεία

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

Μονοκλωνικά αντισώματα EGFR σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας με μπεβασιζουμάμπη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα του EGFR δε θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία του mCRC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει μπεβασιζουμάμπη. Τα αποτελέσματα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III, PACCE και CAIRO-2 σε ασθενείς με mCRC συνιστούν ότι η χρήση των αντι-EGFR μονοκλωνικών αντισωμάτων πανιτουμουμάμπης και κετουξιμάμπης αντίστοιχα σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη και χημειοθεραπεία σχετίζεται με ελαττωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και/ή συνολική επιβίωση (OS) και με αυξημένη τοξικότητα συγκριτικά με μπεβασιζουμάμπη μαζί με χημειοθεραπεία μόνο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας (και έως 6 μήνες μετά).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών δοκιμών για τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ανοσοσφαιρίνες IgG είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα και η μπεβασιζουμάμπη αναμένεται να αναστείλει την αγγειογένεση στο έμβρυο και ως εκ τούτου, υπάρχουν υποψίες ότι προκαλεί σοβαρές νεογνικές ανωμαλίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με τη μπεβασιζουμάμπη μόνη της ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.8). Το Alymsys αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν:

- Διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής αιμορραγίας/αιμόπτυσης, η οποία είναι πιο συχνή σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4).

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

Οι Πίνακες 1 και 2 παρουσιάζουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις, σύμφωνα με την κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA.

Ο Πίνακας 1 παρέχει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα που καθορίστηκε ότι έχουν μια αιτιολογική σχέση με τη μπεβασιζουμάμπη μέσω:

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σηψαιμία, Απόστημα ^{β,δ} , Κυτταρίτιδα, Λοίμωξη, Ουρολοίμωξη		Νεκρωτική περιτονίτιδα ^α		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Ουδετεροπενία ^β , Θρομβοπενία	Αναιμία, Λεμφοπενία				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία/ αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,δ}				
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία, Υπομαγνησιαμία, Υπονατρίαμια	Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^β , Δυσαρθρία, Κεφαλαλγία, Δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Συγκοπή, Υπνηλία		Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ^{α,β,δ}	Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ^α	
Οφθαλμικές διαταραχές	Οφθαλμική διαταραχή, Δακρύρροια αυξημένη					
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ^{β,δ} , Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία				
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^{β,δ} , Θρομβοεμβολή (φλεβική) ^{β,δ}	Θρομβοεμβολή (αρτηριακή) ^{β,δ} , Αιμορραγία ^{β,δ} , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση				Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ^{α,β} , Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια, Ρινίτιδα, Επίσταξη, Βήχας	Πνευμονική αιμορραγία/ Αιμόπτυση ^{β,δ} , Πνευμονική εμβολή, Υποξία, Δυσφωνία ^α				Πνευμονική υπέρταση ^α , Διάτρηση ρινικού διαφράγματος ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Αιμορραγία του ορθού, Στοματίτιδα, Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Κουιλιακό άλγος	Γαστρεντερική διάτρηση ^{β,δ} , Διάτρηση του Εντέρου, Ειλεός, Εντερική απόφραξη, Ορθοκολπικά συρίγγια ^{δ,ε} , Διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, Πρωκταλγία				Γαστρεντερικό έλκος ^α
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						Διάτρηση χοληδόχου κύστης ^{α,β}

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Επιλοκές επούλωσης τραύματος ^{β,δ} , Αποφολιδωτική δερματίτιδα, Ξηροδερμία, Αποχρωματισμός του δέρματος	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία	Συρίγγια ^{β,δ} , Μυϊκή αδυναμία, Οσφυαλγία				Οστεονέκρωση της γνάθου ^{α,β} , Οστεονέκρωση εκτός της κάτω γνάθου ^{α,στ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία ^{β,δ}					
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ωοθηκική ανεπάρκεια ^{β,γ,δ}	Πυελικό άλγος				
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές						Εμβρυϊκές ανωμαλίες ^{α,β}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, Κόπωση Πυρεξία, Άλγος, Φλεγμονή βλεννογόνου	Λήθαργος				
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο					

Όταν σημειώθηκαν συμβάματα ανεπιθύμητων ενεργειών τόσο ως όλων των βαθμών όσο και του βαθμού 3-5 σε κλινικές δοκιμές, έχει αναφερθεί η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε ασθενείς. Τα στοιχεία δεν είναι προσαρμοσμένα για τον διαφορετικό χρόνο της θεραπείας.

^αΓια περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στον πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου».

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

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

^δΓια περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών».

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

^{στ}Παρατηρήθηκε μόνο σε παιδιατρικό πληθυσμό.

Πίνακας 2. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σήψαιμία, Κυτταρίτιδα Απόστημα ^{α,β} , Λοίμωξη, Ουρολοίμωξη				Νεκρωτική περιτονίτιδα ^γ

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Ουδετεροπενία ^α , Θρομβοπενία	Αναιμία, Λεμφοπενία				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Υπερευαισθησία/αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,γ}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση, Υπονατρίαμια				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^α	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Συγκοπή, Υπνηλία, Κεφαλαλγία				Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ^{α,β,γ} , Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια ^γ
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ^{α,β} , Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία				
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^{α,β}	Αρτηριακή θρομβοεμβολή ^{α,β} , Αιμορραγία ^{α,β} , Θρομβοεμβολή (φλεβική) ^{α,β} , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση				Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ^{β,γ} , Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Πνευμονική αιμορραγία/ Αιμόπτυση ^{α,β} , Πνευμονική εμβολή, Επίσταξη, Δύσπνοια, Υποξία				Πνευμονική υπέρταση ^γ , Διάτρηση ρινικού διαφράγματος ^γ
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακό άλγος	Διάτρηση του Εντέρου, Ειλός, Εντερική απόφραξη, Ορθο-κολπικά συρίγγια ^{γ,δ} , Γαστρεντερική διαταραχή, Στοματίτιδα, Πρωκταλγία				Γαστρεντερική διάτρηση ^{α,β} Γαστρεντερικό Έλκος ^γ , Αιμορραγία του ορθού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						Διάτρηση χοληδόχου κύστης ^{β,γ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Επιπλοκές επούλωσης τραύματος ^{α,β} , Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Συρίγγια ^{α,β} , Μυαλγία, Αρθραλγία, Μυϊκή αδυναμία, Οσφυαλγία				Οστεονέκρωση της γνάθου ^{β,γ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία ^{α,β}				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Πνευλικό άλγος				Ωοθηκική ανεπάρκεια ^{α,β}

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές						Εμβρυϊκές ανωμαλίες ^{a,7}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, Κόπωση	Άλγος, Λήθαργος, Φλεγμονή βλεννογόνου				

Ο Πίνακας 2 παρέχει τη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σοβαρές ενέργειες ορίζονται ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες με τουλάχιστον 2% διαφορά συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου στις κλινικές μελέτες για αντιδράσεις για Βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE.

Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται από τον ΚΑΚ να είναι κλινικά σημαντικές ή σοβαρές. Αυτές οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές, αλλά οι ενέργειες Βαθμού 3-5 δεν πληρούσαν το όριο τουλάχιστον 2% διαφοράς συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μόνο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ως εκ τούτου, η συχνότητα και ο Βαθμός κατά NCI-CTCAE δεν είναι γνωστά. Αυτές οι κλινικά σημαντικές ενέργειες ως εκ τούτου συμπεριλήφθηκαν στον Πίνακα 2 εντός της στήλης με τίτλο «Μη γνωστή συχνότητα».

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

^βΓια περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών».

^γΓια περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στον Πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία».

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

Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Η μπεβασιζουμάμπη έχει συσχετισθεί με σοβαρά περιστατικά διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σε κλινικές δοκιμές έχουν αναφερθεί διατρήσεις του ΓΕ σωλήνα με επίπτωση μικρότερη του 1% σε ασθενείς με μη πλακώδη μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ποσοστό μέχρι 1,3% σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ποσοστό μέχρι 2,0 % σε ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο ή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, και σε ποσοστό μέχρι 2,7% (συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συριγγίου και του αποστήματος) σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Από μια κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), γαστρεντερικές διατρήσεις (όλων των βαθμών) αναφέρθηκαν στο 3,2% των ασθενών, οι οποίες είχαν στο σύνολό τους ιστορικό προηγούμενης ακτινοβολίας στην πύελο.

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

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

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

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

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

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

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

Αναφέρθηκαν αντιδράσεις σε ποικίλα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας που κυμάνθηκαν από μία εβδομάδα σε μεγαλύτερα του 1 έτους από την έναρξη της μπεβασιζουμάμπης, με τις περισσότερες αντιδράσεις να εκδηλώνονται εντός του πρώτου 6-μήνου θεραπείας.

Επούλωση τραύματος (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Σε κλινικές δοκιμές για μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, δεν εμφανίστηκε αυξημένος κίνδυνος για μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση 28-60 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σε μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος εντός 60 ημερών, σε ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη και υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης. Η επίπτωση κυμαινόταν μεταξύ 10% (4/40) και 20% (3/15).

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

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

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

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

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

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

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

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

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

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Η πρωτεϊνουρία κυμαινόταν σε βαρύτητα από κλινικά ασυμπτωματική, παροδική, ίχνη πρωτεϊνουρίας έως νεφρωσικό σύνδρομο, και εμφανίστηκε κατά μεγάλη πλειονότητα ως πρωτεϊνουρία Βαθμού 1 (NCI-CTCAE έκδοση 3). Πρωτεϊνουρία Βαθμού 3 αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 10,9% των ασθενών υπό θεραπεία. Πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία. Ο έλεγχος για πρωτεϊνουρία συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Aylmsys. Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές τα επίπεδα της πρωτεΐνης ούτων σε τιμές $\geq 2\text{g}/24$ ώρες προκάλεσε την προσωρινή διακοπή της μετεβασίζουμάμπης μέχρι την επαναφορά των τιμών σε $< 2\text{g}/24$ ώρες.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε κλινικές δοκιμές για όλες τις ενδείξεις, η συνολική επίπτωση για αντιδράσεις αιμορραγίας (NCICTCAE έκδοση 3) Βαθμού 3-5 κυμάνθηκε από 0,4% έως 6,9% στους ασθενείς υπό θεραπεία με μετεβασίζουμάμπη, συγκριτικά με έως 4,5% στους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου υπό χημειοθεραπεία.

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

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

Σχετιζόμενη με τον όγκο αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Μείζων ή μαζική πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση παρατηρήθηκε κυρίως σε μελέτες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC). Οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν ιστολογικό τύπο εκ πλακώδους επιθηλίου, θεραπεία με αντιρευματικά/αντιφλεγμονώδεις ουσίες, θεραπεία με αντιπηκτικά, προηγούμενη ακτινοθεραπεία, θεραπεία με μετεβασίζουμάμπη, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό αθηροσκλήρωσης, όγκο κεντρικής εντόπισης και σπηλαιοποίηση των όγκων πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι μόνες μεταβλητές που έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με αιμορραγία ήταν η θεραπεία με μετεβασίζουμάμπη και ο ιστολογικός τύπος εκ πλακώδους επιθηλίου. Οι ασθενείς με NSCLC με γνωστό ιστολογικό τύπο εκ πλακώδους επιθηλίου ή μεικτό κυτταρικό τύπο με κύρια ιστολογία εκ πλακώδους επιθηλίου, αποκλείστηκαν από τις επακόλουθες δοκιμές φάσης III, ενώ οι ασθενείς με άγνωστο ιστολογικό τύπο όγκου συμπεριλήφθηκαν σε αυτές.

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

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

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

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

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε βλεννογονοδερματική αιμορραγία σε ποσοστό έως 50% των ασθενών που λάμβαναν μεβασιζουμάμπη. Αυτά τα περιστατικά ήταν συνήθως επίσταξη Βαθμού 1 κατά NCI-CTCAE έκδοση 3, η οποία διήρκεσε λιγότερο από 5 λεπτά, υποχώρησε χωρίς ιατρική παρέμβαση και δεν απαιτήσε αλλαγές στο δοσολογικό σχήμα της θεραπείας με μεβασιζουμάμπη. Κλινικά δεδομένα ασφάλειας συνιστούν ότι η επίπτωση ήπιας βλεννογονοδερματικής αιμορραγίας (π.χ. επίσταξη) πιθανόν να είναι δοσοεξαρτώμενη.

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

Θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4)

Αρτηριακή θρομβοεμβολή

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

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

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

Φλεβική θρομβοεμβολή

Η επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων σε κλινικές δοκιμές ήταν παρόμοια σε ασθενείς που λάμβαναν μεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με αυτούς που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Οι φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβάνουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρομβοφλεβίτιδα.

Σε κλινικές δοκιμές για όλες τις ενδείξεις, η συνολική επίπτωση των φλεβικών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων κυμάνθηκε από 2,8% έως 17,3% των ασθενών που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό 3,2% έως 15,6% στα σκέλη ελέγχου.

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

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

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

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)

Σε κλινικές δοκιμές με τη μπεβασιζουμάμπη η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) παρατηρήθηκε σε όλες τις καρκινικές ενδείξεις που έχουν μελετηθεί ως σήμερα, αλλά αναφέρθηκε κυρίως σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σε τέσσερις δοκιμές Φάσης III (AVF2119g, E2100, BO17708 και AVF3694g) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, CHF Βαθμού 3 (NCI-CTCAE έκδοση 3) ή μεγαλύτερου αναφέρθηκε έως και σε 3,5% των ασθενών που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με 0,9% στα σκέλη ελέγχου. Για τους ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν ανθρακυκλίνες ταυτόχρονα με μπεβασιζουμάμπη, οι επιπτώσεις CHF Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου για τα αντίστοιχα σκέλη μπεβασιζουμάμπη και ελέγχου ήταν παρόμοιες με αυτές των άλλων μελετών σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού: 2,9% στο σκέλος ανθρακυκλίνης + μπεβασιζουμάμπης και 0% στο σκέλος ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στη μελέτη AVF3694g οι επιπτώσεις όλων των βαθμών CHF ήταν παρόμοιες μεταξύ των σκελών ανθρακυκλίνης + μπεβασιζουμάμπης (6,2%) και ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου (6,0%).

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

Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές της μπεβασιζουμάμπης, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα CHF κατηγορίας II-IV κατά NYHA (New York Heart Association, Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης) αποκλείστηκαν. Επομένως, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για κίνδυνο CHF σε αυτόν τον πληθυσμό.

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

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση CHF σε μια κλινική δοκιμή ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα κατά τη διάρκεια λήψης μπεβασιζουμάμπης με αθροιστική δόση δοξορουβικίνης μεγαλύτερη από 300 mg/m². Αυτή η κλινική δοκιμή φάσης III σύγκρινε τη ριτουξιμάμπη/κυκλοφωσφαμίδη/δοξορουβικίνη/βινκριστίνη/πρεδνιζόνη (R-CHOP) και την μπεβασιζουμάμπη, έναντι R-CHOP χωρίς μπεβασιζουμάμπη. Μολονότι η επίπτωση CHF ήταν και στα δύο σκέλη μεγαλύτερη από αυτή που έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν για θεραπεία με δοξορουβικίνη, το ποσοστό ήταν υψηλότερο στο σκέλος R-CHOP συν μπεβασιζουμάμπη. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής κλινικής παρακολούθησης με τις κατάλληλες καρδιακές εκτιμήσεις για ασθενείς που εκτίθενται σε αθροιστικές δόσεις δοξορουβικίνης μεγαλύτερες των 300 mg/m² κατά τον συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4 και εμπειρία μετά την κυκλοφορία παρακάτω)

Σε ορισμένες κλινικές δοκιμές, αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία από ό,τι σε χημειοθεραπεία μόνο. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων σε ορισμένες κλινικές δοκιμές της μπεβασιζουμάμπης είναι συχνές (μέχρι 5% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη).

Λοιμώξεις

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

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

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

Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

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

Στις κλινικές δοκιμές, τα παρακάτω παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 3 και 4 (NCICTCAE έκδοση 3) που εμφανίστηκαν με τουλάχιστον 2% διαφορά σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με τα αντίστοιχα στις ομάδες ελέγχου ήταν: υπεργλυκαιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, υποκαλαιμία, υπονατρίαμια, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR).

Κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού (κυμαινόμενες μεταξύ 1,5-1,9 φορές το επίπεδο κατά την έναρξη), τόσο με όσο και χωρίς πρωτεΐνουρία, συσχετίζονται με τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού δε συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση κλινικών εκδηλώσεων νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η ηλικία > 65 ετών συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών αντιδράσεων (ΑΕΕ), παροδικών ισχαιμικών αντιδράσεων (ΠΠΕ) και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ΕΜ). Άλλες αντιδράσεις με υψηλότερη συχνότητα που υπήρξαν σε ασθενείς άνω των 65 ήταν Βαθμού 3-4 λευκοπενία και θρομβοπενία (NCI-CTCAE έκδοση 3) και όλων των Βαθμών ουδετεροπενία, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία και κόπωση, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας ≤ 65 ετών, κατά τη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 *Θρομβοεμβολή*). Σε μια κλινική δοκιμή, η επίπτωση της υπέρτασης βαθμού ≥ 3 ήταν διπλάσια σε ασθενείς ηλικίας > 65

ετών σε σχέση με τη νεότερη ηλικιακή ομάδα (< 65 ετών). Σε μια μελέτη ασθενών με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών, η αλωπεκία, η φλεγμονή βλεννογόνου, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια, η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αναφέρθηκαν επίσης και εμφανίστηκαν σε ποσοστό με ρυθμό τουλάχιστον 5% υψηλότερο στο σκέλος CT + BV για ασθενείς που έλαβαν μεβασιζουμάμπη και ήταν ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μεβασιζουμάμπη ηλικίας < 65 ετών.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Στη μελέτη BO20924 της μεβασιζουμάμπης με τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία στο ραβδομυοσάρκωμα και το μη ραβδομυοσάρκωμα μαλακών μορίων, το προφίλ ασφάλειας των παιδιών που έλαβαν θεραπεία με μεβασιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με μεβασιζουμάμπη.

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

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία/όργανο Σύστημα (SOC)	Αντιδράσεις (συχνότητα*)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Νεκρωτική περιτονίτιδα, συνήθως δευτεροπαθής σε επιπλοκές επούλωσης τραύματος, διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα ή σχηματισμό συριγγίου (σπάνια) (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις κατά την έγχυση (δεν είναι γνωστή), με τις παρακάτω πιθανές εκδηλώσεις: δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, εξάψεις/ερυθρότητα/εξάνθημα, υπόταση ή υπέρταση, αποκορεσμός οξυγόνου, θωρακικό άλγος, ρίγη και ναυτία/έμετος (βλ. επίσης παραπάνω παράγραφο 4.4 και <i>Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση</i>)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (πολύ σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και <i>Υπέρταση</i> στην παράγραφο 4.8) Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η οποία μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά ως πρωτεϊνουρία (μη γνωστή) με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση σουντινίμπης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.4 και <i>Πρωτεϊνουρία</i> στην παράγραφο 4.8.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Διάτρηση ρινικού διαφράγματος (μη γνωστή) Πνευμονική υπέρταση (μη γνωστή) Δυσφωνία (συχνή)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικό έλκος (μη γνωστή)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διάτρηση της χοληδόχου κύστης (μη γνωστή)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεβασισουμάμπη, η πλειοψηφία των οποίων εκδηλώθηκαν σε ασθενείς που είχαν προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου για ΟΝΓ και ιδιαίτερα έκθεση σε ενδοφλέβια διφωσφονικά και/ή ιστορικό οδοντικής νόσου που απαιτούσε επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4) Περιστατικά οστεονέκρωσης εκτός της κάτω γνάθου έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με μεβασισουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Παιδιατρικός πληθυσμός)
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν μονοθεραπεία με μεβασισουμάμπη ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.6)

* εφόσον καθοριστεί, η συχνότητα προέρχεται από δεδομένα κλινικών δοκιμών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε σε ανθρώπους (20 mg/kg σωματικού βάρους, ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες) συσχετίστηκε με σοβαρή ημικρανία σε κάποιους ασθενείς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC:L01XC07

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

Μηχανισμός δράσης

Η μπεβασιζουμάμπη συνδέεται με τον αυξητικό παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF), τον κύριο παράγοντα που επάγει την αγγειοποίηση και αγγειογένεση και ως εκ τούτου αναστέλλει τη σύνδεση του VEGF με τους υποδοχείς του, Flt-1 (VEGFR-1) και KDR (VEGFR-2), στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η εξουδετέρωση της βιολογικής δραστηριότητας του VEGF υποστρέφει την αγγειοποίηση των όγκων, ομαλοποιεί το εναπομένον αγγειακό δίκτυο και αναστέλλει το σχηματισμό νέων αγγείων του όγκου και ως εκ τούτου αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού (mCRC)

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

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

Τρεις επιπλέον μελέτες με μπεβασιζουμάμπη έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με mCRC: πρώτης γραμμής (NO16966), δεύτερης γραμμής χωρίς προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (E3200), και δεύτερης γραμμής με προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη κατόπιν εξέλιξης της νόσου στην πρώτη γραμμή (ML18147). Σε αυτές τις μελέτες, η μπεβασιζουμάμπη χορηγήθηκε στα ακόλουθα

δοσολογικά σχήματα σε συνδυασμό με FOLFOX-4 (5-FU/LV/ οξαλιπλατίνη), XELOX (καπεσιταβίνη /οξαλιπλατίνη), και φθοριοπυριμιδίνη/ ιρινοτεκάνη και φθοριοπυριμιδίνη /οξαλιπλατίνη:

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

AVF2107g

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III η οποία αξιολόγησε τη μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με IFL ως πρώτης γραμμής θεραπεία για το μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού. Οκτακόσιοι δεκατρείς ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν IFL + εικονικό φάρμακο (Σκέλος 1) ή IFL + μπεβασιζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, Σκέλος 2). Μια τρίτη ομάδα 110 ασθενών έλαβε bolus 5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη (Σκέλος 3). Η ένταξη στο Σκέλος 3 διακόπηκε, όπως ήταν προκαθορισμένο, όταν επιβεβαιώθηκε και θεωρήθηκε αποδεκτή η ασφάλεια της μπεβασιζουμάμπης με το σχήμα IFL. Όλες οι θεραπείες συνεχίστηκαν έως την εξέλιξη της νόσου. Η συνολική μέση ηλικία ήταν 59,4 έτη ποσοστό 56,6% των ασθενών είχε κατάσταση απόδοσης κατά ECOG ίση με 0, ποσοστό 43% είχε τιμή 1 και ποσοστό 0,4% είχε τιμή 2. Το 15,5% είχε λάβει προηγούμενη ακτινοθεραπεία και το 28,4% προηγούμενη χημειοθεραπεία.

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

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

Πίνακας 4: Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής AVF2107g

	AVF2107g	
	Σκέλος 1 IFL + εικονικό φάρμακο	Σκέλος 2 IFL + μεβασιζουμάμπη ^α
Αριθμός ασθενών	411	402
Συνολική επιβίωση (OS)		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	15,6	20,3
95% CI	14,29-16,99	18,46-24,18
Σχετικός κίνδυνος ^β	0,660 (τιμή p=0,00004)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	6,2	10,6
Σχετικός κίνδυνος	0,54 (τιμή-p < 0,0001)	
Συνολική ανταπόκριση		
Ποσοστό (%)	34,8	44,8
	(τιμή p= 0,0036)	

^α5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^βΣε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

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

AVF2192g

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

AVF0780g

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

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

Πίνακας 5: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τις μελέτες AVF0780g και AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA Α	5-FU/FA + μεβασιζουμάμπ η ^α	5-FU/FA + μεβασιζουμάμπ η ^β	5-FU/FA + εικονικό φάρμακο	5-FU/FA + μεβασιζουμάμπ η
Αριθμός ασθενών	36	35	33	105	104
Συνολική επιβίωση (OS)					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95% CI				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Σχετικός κίνδυνος ^γ	-	0,52	1,01		0,79
Τιμή-p		0,073	0,978		0,16
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Σχετικός κίνδυνος		0,44	0,69		0,5
Τιμή-p	-	0,0049	0,217		0,0002
Συνολική ανταπόκριση					
Ποσοστό (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95% CI	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,6
Τιμή-p		0,029	0,43		0,055
Διάρκεια της ανταπόκρισης					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	ΔΕ	9,3	5,0	6,8	9,2
Εκατοστιαία θέση 25-75 (μήνες)	5,5 - ΔΕ	6,1 - ΔΕ	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^α5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^β10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^γΣε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε.

NO16966

Αυτή μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή (για τη μεβασιζουμάμπη) κλινική δοκιμή φάσης III, η οποία διερεύνησε τον συνδυασμό της μεβασιζουμάμπης 7,5 mg/kg με από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπлатίνη (XELOX) που χορηγήθηκε σε σχήμα 3 εβδομάδων, ή μεβασιζουμάμπη 5 mg/kg σε συνδυασμό με λευκοβορίνη και 5-φθοριουρακίλη bolus που ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπлатίνη (FOLFOX-4), που χορηγήθηκε σε σχήμα 2 εβδομάδων. Η δοκιμή περιελάμβανε δύο μέρη: ένα αρχικό, μη τυφλό, μέρος 2 σκελών (Μέρος I) στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές ομάδες θεραπείας (XELOX και FOLFOX-4) και ένα επακόλουθο παραγοντικό μέρος 2 x 2 με 4 σκέλη (Μέρος II) στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις ομάδες θεραπείας (XELOX + εικονικό φάρμακο, FOLFOX-4 + εικονικό φάρμακο, XELOX + μεβασιζουμάμπη, FOLFOX-4 + μεβασιζουμάμπη). Στο Μέρος II, η θεραπεία ήταν διπλή τυφλή αναφορικά με τη μεβασιζουμάμπη.

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

Πίνακας 6: Θεραπευτικά σχήματα της δοκιμής NO16966 (mCRC)

	Θεραπεία	Δόση έναρξης	Σχήμα
FOLFOX-4 ή FOLFOX-4 μπεβασιζουμάμπη	Οξαλιπλατίνη	85 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1
	Λευκοβορίνη	200 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Λευκοβορίνη την ημέρα 1 και 2
	5-φθοροουρακίλη	400 mg/m ² ενδοφλέβια bolus, 600 mg/m ² ενδοφλέβια 22 ώρες	5-φθοροουρακίλη ενδοφλέβια bolus/έγχυση, σε κάθε μία από τις ημέρες 1 και 2
	Εικονικό φάρμακο ή μπεβασιζουμάμπη	5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 λεπτά	Ημέρα 1, πριν από το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες
XELOX ή XELOX μπεβασιζουμάμπη	Οξαλιπλατίνη	130 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1
	Καπεσιταβίνη	1.000 mg/m ² από στόματος 2 φορές ημερησίως	Από στόματος καπεσιταβίνη 2 φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες (ακολουθείται από 1 εβδομάδα διακοπή θεραπείας)
	Εικονικό φάρμακο ή μπεβασιζουμάμπη	7,5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 λεπτά	Ημέρα 1, πριν από το XELOX, κάθε 3 εβδομάδες
5-Φθοροουρακίλη: ενδοφλέβια bolus ένεση αμέσως μετά τη λευκοβορίνη			

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

- Καταδείχθηκε μη κατωτερότητα των σκελών που περιέχουν XELOX συγκριτικά με τα σκέλη που περιέχουν FOLFOX-4 στη συνολική σύγκριση αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και τη συνολική επιβίωση στον πληθυσμό, που πληρούσε τα κριτήρια καταλληλότητας, σύμφωνα με το πρωτόκολλο.
- Καταδείχθηκε ανωτερότητα των σκελών που περιέχουν μπεβασιζουμάμπη έναντι των σκελών με χημειοθεραπεία μόνο στη συνολική σύγκριση αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) (Πίνακας 7).

Δευτερεύουσες αναλύσεις της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), βασισμένες στην αξιολόγηση των ανταποκρίσεων «κατά τη λήψη θεραπείας», επιβεβαίωσαν το σημαντικά ανώτερο κλινικό όφελος σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με μπεβασιζουμάμπη (αναλύσεις που εμφανίζονται στον Πίνακα 7), σε συμφωνία με το στατιστικά σημαντικό όφελος που παρατηρείται στη συγκεντρωτική ανάλυση.

Πίνακας 7. Κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την ανάλυση ανωτερότητας (Πληθυσμός ITT, δοκιμή NO16966)

Καταληκτικό σημείο (μήνες)	FOLFOX-4 ή XELOX + εικονικό φάρμακο (n = 701)	FOLFOX-4 ή XELOX + μπεβασιζουμάμπη (n = 699)	Τιμή-p
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			

Καταληκτικό σημείο (μήνες)	FOLFOX-4 ή XELOX + εικονικό φάρμακο (n = 701)	FOLFOX-4 ή XELOX + μπεβασιζουμάμπη (n = 699)	Τιμή-p
Διάμεση PFS**	8,0	9,4	0,0023
Σχετικός Κίνδυνος (HR) (97,5% CI) ^a	0,83 (0,72 - 0,95)		
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Διάμεση PFS (υπό θεραπεία)**	7,9	10,4	< 0,0001
Σχετικός κίνδυνος (HR) (97,5% CI)	0,63 (0,52 - 0,75)		
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (αξιολόγηση ερευνητή)**	49,2%	46,5%	
Διάμεση συνολική επιβίωση*	19,9	21,2	0,0769
Σχετικός κίνδυνος (HR) (97,5% CI)	0,89 (0,76 - 1,03)		

*Ανάλυση συνολικής επιβίωσης στην κλινική καταληκτική ημερομηνία στις 31 Ιανουαρίου 2007

**Πρωταρχική ανάλυση στην κλινική καταληκτική ημερομηνία στις 31 Ιανουαρίου 2006

^aΣε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

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

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

ECOG E3200

Αυτή ήταν τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης III, η οποία εξέταζε τον συνδυασμό της μπεβασιζουμάμπης 10 mg/kg με λευκοβορίνη και 5-φθοριοουρακίλη bolus η οποία ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπлатίνη (FOLFOX4), που χορηγήθηκε σε σχήμα 2 εβδομάδων σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή (δεύτερης γραμμής) με προχωρημένο κολοορθικό καρκίνο. Στα σκέλη χημειοθεραπείας, στο σχήμα FOLFOX-4 χορηγήθηκαν οι ίδιες δόσεις και σχήμα, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6 για τη δοκιμή NO16966.

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

Πίνακας 8. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + μεβασιζουμάμπη^α
Αριθμός ασθενών	292	293
Συνολική επιβίωση (OS)		
Διάμεση (μήνες)	10,8	13,0
95% CI	10,12 - 11,86	12,09 - 14,03
Σχετικός κίνδυνος ^β	0,751 (τιμή p = 0,0012)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάμεση (μήνες)	4,5	7,5
Σχετικός κίνδυνος	0,518 (τιμή-p < 0,0001)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης		
Ποσοστό	8,6%	22,2%
	(τιμή-p < 0,0001)	

^α10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες

^βΣε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

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

ML18147

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

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

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

Πίνακας 9 Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης ML18147 (πληθυσμός ITT)

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

^a5,0 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες

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

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

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

Δύο μεγάλες μελέτες Φάσης III σχεδιάστηκαν ώστε να διερευνήσουν το θεραπευτικό όφελος της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με δύο μεμονωμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως μετρήθηκε από το πρωτεύον καταληκτικό σημείο PFS. Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στη PFS.

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

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

Περισσότερες λεπτομέρειες για κάθε μελέτη και τα αποτελέσματα παρέχονται παρακάτω.

ECOG E2100

Η δοκιμή E2100 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη η οποία αξιολόγησε τη μεβασισζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τον τοπικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για τοπικά υποτροπιάζοντα και μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με πακλιταξέλη μόνο (90 mg/m² ενδοφλέβια πάνω από 1 ώρα μια φορά την εβδομάδα για τις τρεις από τις τέσσερις εβδομάδες) ή σε συνδυασμό με μεβασισζουμάμπη (10 mg/kg ενδοφλέβια έγχυση κάθε δύο εβδομάδες). Επιτρεπόταν προηγούμενη ορμονική θεραπεία για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου. Η επικουρική θεραπεία με ταξάνες επιτρεπόταν μόνο εφόσον είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν την ένταξη στη μελέτη. Από τους 722 ασθενείς της μελέτης, η πλειονότητα τους είχε HER2-αρνητική νόσο (90%), με ένα μικρό αριθμό ασθενών με άγνωστη (8%) ή επιβεβαιωμένη HER2-θετική κατάσταση (2%), οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ή είχαν κριθεί μη κατάλληλοι για θεραπεία με τραστοζουμάμπη. Επιπλέον, το 65% των ασθενών έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένου του 19% που είχε λάβει προηγουμένως ταξάνες και του 49% που είχε λάβει ανθρακυκλίνες. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εξαιρέθηκαν, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν υποβληθεί σε εξαίρεση βλαβών του εγκεφάλου.

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

Πίνακας 10. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής E2100

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)				
	Αξιολόγηση ερευνητή*		Αξιολόγηση IRF	
	Πακλιταξέλη (n = 354)	Πακλιταξέλη / μπεβασιζουμάμπη (n = 368)	Πακλιταξέλη (n = 354)	Πακλιταξέλη / μπεβασιζουμάμπη (n = 368)
Διάμεση PFS (μήνες)	5,8	11,4	5,8	11,3
HR (95% CI)	0,421 (0,343 0,516)		0,483 (0,385 0,607)	
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Ποσοστά ανταπόκρισης (για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο)				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRF	
	Πακλιταξέλη (n = 273)	Πακλιταξέλη / μπεβασιζουμάμπη (n = 252)	Πακλιταξέλη (n = 243)	Πακλιταξέλη / μπεβασιζουμάμπη (n = 229)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	23,4	48,0	22,2	49,8
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	

* Πρωταρχική ανάλυση

Συνολική επιβίωση (OS)		
	Πακλιταξέλη (n = 354)	Πακλιταξέλη / μπεβασιζουμάμπη (n = 368)
Διάμεση OS (μήνες)	24,8	26,5
HR (95% CI)	0,869 (0,722, 1,046)	
Τιμή-p	0,1374	

Το κλινικό όφελος από την μπεβασιζουμάμπη, όπως μετρήθηκε από την PFS, παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες που εξετάστηκαν [συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος χωρίς νόσο, του αριθμού μεταστατικών εστιών, πριν τη λήψη επικουρικής χημειοθεραπείας και της κατάστασης υποδοχέα οιστρογόνων (ER)].

AVF3694g

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

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

Η μελέτη περιελάμβανε μια τυφλή φάση θεραπείας, μια προαιρετική ανοικτής επισήμανσης φάση μετά την εξέλιξη, καθώς και επιβίωση στη φάση παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια της τυφλής φάσης της θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία και φαρμακευτικό προϊόν (μπεβασιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο) κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τοξικότητα που περιόρισε τη θεραπεία, ή θάνατο. Σε τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που εισήλθαν

στην προαιρετική φάση ανοικτής επισήμανσης θα μπορούσαν να λάβουν ανοικτής επισήμανσης μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ένα ευρύ φάσμα θεραπειών δεύτερης γραμμής.

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

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

Πίνακας 11 Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη AVF3694g: - Καπεσιταβίνη^α και μπεβασιζουμάμπη/Εικονικό φάρμακο (Cap + μπεβασιζουμάμπη/PI)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ^β				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Cap + PI (n = 206)	Cap + μπεβασιζουμάμπη (n = 409)	Cap + PI (n = 206)	Cap + μπεβασιζουμάμπη (n = 409)
Διάμεση PFS (μήνες)	5,7	8,6	6,2	9,8
Σχετικός κίνδυνος σκέλος έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)	0,69 (0,56, 0,84)		0,68 (0,54, 0,86)	
Τιμή-p	0,0002		0,0011	
Ποσοστό ανταπόκρισης (για ασθενείς με μετρήσιμη νόσο) ^β				
	Cap + PI (n =161)		Cap + μπεβασιζουμάμπη (n =325)	
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	23,6		35,4	
Τιμή-p	0,0097			
Συνολική επιβίωση ^β				
HR (95% CI)	0,88 (0,69, 1,13)			
Τιμή-p (διερευνητική)	0,33			

^α1000 mg/m² από του στόματος δύο φορές ημερησίως για 14 μέρες χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες

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

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

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) μη πλακώδους επιθηλίου, μελετήθηκε με προσθήκη χημειοθεραπείας με πλατίνα στις δοκιμές E4599 και BO17704. Έχει

καταδειχθεί όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση στη δοκιμή E4599 με μια δόση της μπεβασιζουμάμπης των 15 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Η δοκιμή BO17704 κατέδειξε ότι οι δύο δόσεις της μπεβασιζουμάμπης των 7,5 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες και 15 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες αυξάνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και το ποσοστό ανταπόκρισης.

E4599

Η μελέτη E4599 ήταν μια ανοικτής επισημανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολόγησε τη μπεβασιζουμάμπη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (σταδίου IIIb με κακοήθη πλευριτική συλλογή) μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα NSCLC, εκτός από επικρατούσα εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογία.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (πακλιταξέλη 200 mg/m²) και καρβοπλατίνη AUC=6,0 και οι δύο χορηγήθηκαν με ενδοφλέβια έγχυση (ΠΚ) την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων, μέχρι 6 κύκλους, ή ΠΚ σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη σε δόση 15 mg/kg ενδοφλέβια έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Μετά την ολοκλήρωση των 6 κύκλων χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη ή με την πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς στο σκέλος μπεβασιζουμάμπη + καρβοπλατίνη –πακλιταξέλη συνέχισαν να λαμβάνουν την μπεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες έως την εξέλιξη της νόσου. 878 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στα δύο σκέλη.

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

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

Πίνακας 12. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής E4599

	Σκέλος 1 Καρβοπλατίνη/ Πακλιταξέλη	Σκέλος 2 Καρβοπλατίνη/ Πακλιταξέλη + μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	444	434
Συνολική επιβίωση (OS)		
Διάρκεια (μήνες)	10,3	12,3
Σχετικός κίνδυνος	0,80 (p = 0,003) 95% CI (0,69, 0,93)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάρκεια (μήνες)	4,8	6,4
Σχετικός κίνδυνος	0,65 (p < 0,0001) 95% CI (0,56, 0,76)	
Συνολική ανταπόκριση		
Ποσοστό (%)	12,9	29,0 (p < 0,0001)

Σε μια διερευνητική ανάλυση, το όφελος της μπεβασιζουμάμπης στη συνολική επιβίωση ήταν μικρότερο στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι δεν είχαν ιστολογία αδενοκαρκινώματος.

BO17704

Η μελέτη BO17704 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με τη σισπλατίνη και τη γεμισιταβίνη έναντι εικονικού φαρμάκου, σισπλατίνης και γεμισιταβίνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (σταδίου IIIb με μεταστάσεις υπερκλειδίων λεμφαδένων ή με κακοήθη πλευριτική συλλογή ή περικαρδιακή συλλογή), μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα NSCLC μη πλακώδους επιθηλίου, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η διάρκεια της συνολικής επιβίωσης συμπεριλήφθηκε στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, σισπλατίνη 80 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 και γεμισταβίνη 1250 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλους (ΣΓ) ή ΣΓ σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη σε μία δόση 7,5 ή 15 mg/kg ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Στα σκέλη που περιείχαν μπεβασιζουμάμπη επιτράπηκε στους ασθενείς να λάβουν μπεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες ως την εξέλιξη της νόσου ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Τα αποτελέσματα της δοκιμής δείχνουν ότι το 94% (277/296) των ασθενών, που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας, συνέχισαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη στον κύκλο 7. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 62%) συνέχισε να λαμβάνει διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες που δεν καθορίζονταν από το πρωτόκολλο, οι οποίες πιθανόν να έχουν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής BO17704

	Σισπλατίνη/ Γεμισταβίνη + εικονικό φάρμακο	Σισπλατίνη/ Γεμισταβίνη + μπεβασιζουμάμπη 7,5 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες	Σισπλατίνη/ Γεμισταβίνη + μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	347	345	351
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)			
Διάρκεια (μήνες)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Σχετικός κίνδυνος		0,75 [0,62, 0,91]	0,82 [0,68, 0,98]
Καλύτερο ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^aασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

Συνολική επιβίωση (OS)			
Διάρκεια (μήνες)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Σχετικός κίνδυνος		0,93 [0,78, 1,11]	1,03 [0,86, 1,23]

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

JO25567

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

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

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

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής JO25567

	Ερλοτινίμη N = 77 [#]	Ερλοτινίμη + μεβεσιζουμάμη N = 75 [#]
PFS [^] (μήνες)		
Διάμεση	9,7	16,0
HR (95% CI)	0,54 (0,36, 0,79)	
Τιμή-p	0,0015	
Συνολική ανταπόκριση		
Ποσοστό (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Τιμή-p	0,4951	
Συνολική επιβίωση* (μήνες)		
Διάμεση	47,4	47,0
HR (95% CI)	0,81 (0,53, 1,23)	
Τιμή-p	0,3267	

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

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

*Διερευνητική ανάλυση: Στην τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης (OS) στο σημείο αποκοπής των κλινικών δεδομένων στις 31 Οκτωβρίου 2017, περίπου 59% των ασθενών είχε πεθάνει.

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

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός νεφροκυτταρικός καρκίνος (mRCC)

Η μεβεσιζουμάμη σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου και/ή μεταστατικού νεφροκυτταρικού καρκίνου (BO17705)

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

Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν η συνολική επιβίωση, με επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανομένης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της μεβεσιζουμάμης στην IFN-άλφα-2α αύξησε σημαντικά την PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί μέσω μιας ανεξάρτητης ακτινολογικής ανασκόπησης. Εντούτοις, η αύξηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου της συνολικής επιβίωσης κατά 2 μήνες δεν ήταν σημαντική (HR = 0,91). Υψηλό ποσοστό ασθενών

(περίπου 63% IFN-εικονικό φάρμακο, 55% μπεβασιζουμάμπη/IFN) έλαβε μετά το τέλος της δοκιμής, ποικίλες μη καθορισμένες αντικαρκινικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίες πιθανόν να είχαν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της δοκιμής BO17705

	BO17705	
	Εικονικό φάρμακο + IFN^α	BV^β+ IFN^α
Αριθμός ασθενών	322	327
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάμεση (μήνες)	5,4	10,2
Σχετικός κίνδυνος 95% CI	0,63 0,52, 0,75 (τιμή-p < 0,0001)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (%) σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο		
N	289	306
Ποσοστό ανταπόκρισης	12,8%	31,4%
	(τιμή-p < 0,0001)	

^αInterferon άλφα-2α 9 MIU 3 φορές/εβδομάδα.

^βΜπεβασιζουμάμπης 10 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες.

Συνολική επιβίωση (OS)		
Διάμεση (μήνες)	21,3	23,3
Σχετικός κίνδυνος 95% CI	0,91 0,76, 1,10 (τιμή-p 0,3360)	

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

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

AVF2938

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή φάσης II η οποία διερεύνησε τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης 10 mg/kg σε σχήμα 2 εβδομάδων με την ίδια δόση μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με 150 mg ερλοτινίμπης ημερησίως, σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό μεταστατικό RCC. Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 104 ασθενείς για θεραπεία σε αυτήν τη δοκιμή, οι 53 σε μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και εικονικό φάρμακο και οι 51 σε μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ερλοτινίμπη 150 mg ημερησίως. Η ανάλυση του πρωτεύοντος

καταληκτικού σημείου δεν έδειξε διαφορά μεταξύ του σκέλους μεβασιζουμάμπης + εικονικού φαρμάκου και του σκέλους μεβασιζουμάμπης + ερλοτινίμπης (διάμεση συνολική επιβίωση 8,5 έναντι 9,9 μήνες). Επτά ασθενείς σε κάθε σκέλος είχαν αντικειμενική ανταπόκριση. Η προσθήκη της ερλοτινίμπης στη μεβασιζουμάμπη δεν είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση στην OS (HR = 1,764, p=0,1789), τη διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης (6,7 έναντι 9,1 μηνών) ή τον χρόνο έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (HR = 1,172, p = 0,5076).

AVF0890

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η οποία διεξήχθη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεβασιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 116 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μεβασιζουμάμπη 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (n=39), 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (n=37), ή εικονικό φάρμακο (n=40). Μια ενδιάμεση ανάλυση έδειξε ότι υπήρξε σημαντική παράταση του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα των 10 mg/kg σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος, 2,55, p < 0,001). Υπήρξε μια μικρή διαφορά οριακής σημασίας, μεταξύ του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στην ομάδα των 3 mg/kg και αυτού στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (σχετικός κίνδυνος, 1,26, p = 0,053). 4 ασθενείς είχαν αντικειμενική (μερική) ανταπόκριση και όλοι είχαν λάβει δόση των 10 mg/kg μεβασιζουμάμπης. Η συνολική αντικειμενική ανταπόκριση για τη δόση 10 mg/kg ήταν 10%.

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

Αρχική θεραπεία καρκίνου ωοθηκών

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

GOG-0218

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

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

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

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

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν λευκές (87% και στα 3 σκέλη), η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη στα σκέλη CPP και CPB15 και 59 έτη στο CPB15+ σκέλος και 29% των ασθενών στο CPP ή CPB15 και 26% στο CPB15+ ήταν πάνω από 65 έτη. Συνολικά περίπου το 50% των ασθενών είχε GOG PS 0 στην έναρξη, 43% GOG PS 1, και 7% GOG PS 2. Οι περισσότερες ασθενείς είχαν επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (82% στο CPP και CPB15, 85% στο CPB15+) ακολουθείται από πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (16% στο CPP, 15% στο CPB15, 13% στο CPB15+) και καρκίνο των ωαγωγών (1% στο CPP, 3% στο CPB15, 2% στο CPB15+). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν ιστολογικό τύπο ορώδους αδενοκαρκινώματος (85% στο CPP και CPB15, 86% στο CPB15+). Συνολικά περίπου το 34% των ασθενών Σταδίου III κατά FIGO είχαν βέλτιστη ογκομείωση και μακροσκοπική υπολειμματική νόσο, 40% Σταδίου III είχαν υπόβέλτιστη ογκομείωση, και 26% ήταν ασθενείς Σταδίου IV.

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

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

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

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης GOG-0218

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

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

²Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου. Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος.

³Μονόπλευρη λογαριθμική σειρά τιμή-p.

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

⁵Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

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

Προκαθορισμένες αναλύσεις της PFS διεξήχθησαν, όλες με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 29η Σεπτεμβρίου 2009. Τα αποτελέσματα αυτών των προκαθορισμένων αναλύσεων έχουν ως εξής:

- Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο αξιολογούμενη από την ερευνητή ανάλυση PFS (χωρίς αποκοπή για εξέλιξη της νόσου με βάση το CA-125 ή θεραπεία χωρίς πρωτόκολλο [NPT]) δείχνει μια αναλογία στρωματοποιημένου κινδύνου 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, μονόπλευρη δοκιμασία λογαριθμικής σειράς με επίπεδο σημαντικότητας τιμής p <0,0001) όταν συγκρίνεται το CPB15+ με το CPP, με διάμεση PFS των 10,4 μηνών στο σκέλος CPP και 14,1 μήνες στο σκέλος CPB15+.
- Η κύρια ανάλυση του ερευνητή που αξιολόγησε την PFS (εξαιρέθηκαν οι εξελίξεις της νόσου με βάση το CA-125 και NPT) δείχνει μια αναλογία στρωματοποιημένου κινδύνου 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, μονόπλευρη δοκιμασία λογαριθμικής σειράς με επίπεδο σημαντικότητας τιμής p <0,0001) όταν συγκρίνεται το CPB15+ με το CPP, με διάμεση PFS των 12,0 μηνών στο σκέλος CPP και 18,2 μήνες στο σκέλος CPB15+.
- Η ανάλυση της PFS όπως καθορίστηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή εγκρίσεων (εξαιρέθηκε το NPT) δείχνει μια αναλογία στρωματοποιημένου κινδύνου 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, μονόπλευρη λογαριθμική σειρά τιμή p <0,0001) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεση PFS τους 13,1 μήνες στο σκέλος CPP και τους 19,1 μήνες στο σκέλος CPB15+.

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

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

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

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

²Με μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

³3,7% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IIIB.

⁴Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

BO17707 (ICON7)

Η BO17707 ήταν μια Φάσης III, δύο σκελών, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που σύγκρινε την επίδραση της προσθήκης της μεβεσιζουμάμης στην καρβοπλατίνη και την πακλιταξέλη σε ασθενείς σταδίου I ή IIA κατά FIGO (Βαθμού 3 ή διαυγοκυτταρικού ιστολογικού τύπου μόνο, n = 142), ή σταδίου IIIB - IV κατά FIGO (όλων των βαθμών και όλων των ιστολογικών τύπων, n = 1386) σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μετά από χειρουργική επέμβαση (NCI-CTCAE έκδοση 3). Στη δοκιμή χρησιμοποιήθηκε η έκδοση σταδιοποίησης κατά FIGO με ημερομηνία 1988.

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

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

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

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν Λευκές (96%), η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη και στα δύο σκέλη θεραπείας, 25% των ασθενών ήταν 65 έτη ή παραπάνω και περίπου 50% των ασθενών είχαν PS 1 κατά ECOG, 7% των ασθενών σε κάθε σκέλος της θεραπείας είχαν PS 2 κατά ECOG. Η πλειονότητα των ασθενών είχε EOC (87,7%) ακολουθούμενη από PPC (6,9%) και

FTC (3,7%) ή ένα μείγμα των τριών προελεύσεων (1,7%). Οι περισσότερες ασθενείς ήταν Σταδίου III κατά FIGO (και στα δύο 68%) που ακολουθείται από Σταδίου IV κατά FIGO (13% και 14%), Σταδίου II κατά FIGO (10% και 11%) και Σταδίου I κατά FIGO (9% και 7%). Η πλειοψηφία των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας (74% και 71%) είχαν φτωχά διαφοροποιημένους (Βαθμού 3) πρωτοπαθείς όγκους στην έναρξη. Η επίπτωση του κάθε ιστολογικού υπότυπου στον επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών σκελών, 69% των ασθενών σε κάθε θεραπευτικό σκέλος είχαν ιστολογικό τύπο ορώδους αδενοκαρκινώματος.

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

Η μελέτη εκπλήρωσε τον κύριο στόχο της PFS. Σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) μόνο στην αρχική θεραπεία (FrontLine), οι ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμη σε δόση των 7,5 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμη για έως και 18 κύκλους είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του PFS.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης BO17707 (ICON7)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Διάμεση PFS (μήνες) ²	16,9	19,3
Σχετικός κίνδυνος [95% CI] ²	0,86 [0,75, 0,98] (τιμή-p = 0,0185)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ¹		
	CP (n = 277)	CPB7.5+ (n = 272)
Ποσοστό ανταπόκρισης	54,9%	64,7%
	(τιμή-p = 0,0188)	
Συνολική επιβίωση ³		
	CP (n = 764)	CPB7.5+ (n = 764)
Διάμεση (μήνες)	58,0	57,4
Λόγος κινδύνου [95% CI]	0,99 [0,85, 1,15] (τιμή-p = 0,8910)	

¹Σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

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

³Τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε όταν το 46,7% των ασθενών είχε αποβιώσει με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας της 31ης Μαρτίου 2013.

Η κύρια ανάλυση της PFS όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 28ης Φεβρουαρίου 2010 δείχνει ένα μη στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,79 (95% CI: 0,68-0,91, αμφίπλευρη λογαριθμική σειρά τιμή p 0,0010) με διάμεση τιμή PFS τους 16,0 μήνες στο σκέλος CP και 18,3 μήνες το σκέλος CPB7.5+.

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

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

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

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

²Με ή χωρίς μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

³5,8% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IIIB.

⁴Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών

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

- Η μελέτη AVF4095g αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη που ακολουθείται από μεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με πλατινοευαίσθητο υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.
- Η μελέτη GOG-0213 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη, που ακολουθείται από μεβασιζουμάμπη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα πλατινοευαίσθητο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.
- Η μελέτη MO22224 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνη υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.

AVF4095g

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

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

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

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

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

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF4095g

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Εικονικό φάρμακο + C/G (n = 242)	Μπεβασιζουμάμπη + C/G (n = 242)	Εικονικό φάρμακο + C/G (n = 242)	Μπεβασιζουμάμπη + C/G (n = 242)
<i>Δεν έγιναν εξαιρέσεις για NPT</i>				
Διάρκεια PFS (μήνες)	8,4	12,4	8,6	12,3
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Έγιναν εξαιρέσεις για NPT</i>				
Διάρκεια PFS (μήνες)	8,4	12,4	8,6	12,3
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Εικονικό φάρμακο + C/G (n = 242)	Μπεβασιζουμάμπη + C/G (n = 242)	Εικονικό φάρμακο + C/G (n = 242)	Μπεβασιζουμάμπη + C/G (n = 242)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS)				
	Εικονικό φάρμακο + C/G (n = 242)		Μπεβασιζουμάμπη + C/G (n = 242)	
Διάρκεια OS (μήνες)	32,9		33,6	
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,952 [0,771, 1,176]			
Τιμή-p	0,6479			

Οι αναλύσεις υποομάδων για την PFS που εξαρτώνται από την υποτροπή από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα συνοψίζονται στον Πίνακα 21.

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

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

GOG-0213

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

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

- Σκέλος CP: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m² ενδοφλέβια) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους.
- Σκέλος CPB: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m² ενδοφλέβια) και ταυτόχρονη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους, που ακολουθείται από μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) μόνο του μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

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

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

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

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση (OS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Διάρκεια OS (μήνες)	37,3	42,6
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) (eCRF) ^α	0,823 [CI: 0,680, 0,996]	
Τιμή-p	0,0447	
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) (έντυπο εγγραφής) ^β	0,838 [CI: 0,693, 1,014]	
Τιμή-p	0,0683	
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)	CP (n = 336)	CPB (n = 337)
Διάρκεια PFS (μήνες)	10,2	13,8
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
Τιμή-p	< 0,0001	

¹Τελική ανάλυση

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

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

^βστρωματοποιείται σύμφωνα με τη διάρκεια του ελεύθερου διαστήματος θεραπείας πριν από την εγγραφή σε αυτήν τη μελέτη σύμφωνα με τη φόρμα εγγραφής και τη κατάσταση δευτερογενούς χειρουργικής ογκομείωσης Ναι/Όχι.

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

MO22224

Η μελέτη MO22224 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεβεσισουμάμπης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τον πλατινοανθεκτικό υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, τον καρκίνο των ωαγωγών ή τον πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου. Η συγκεκριμένη μελέτη σχεδιάστηκε ως ανοιχτή, τυχαιοποιημένη αξιολόγηση φάσης III δύο σκελών για την αξιολόγηση της μεβεσισουμάμπης συν χημειοθεραπεία (CT + BV) έναντι μόνο χημειοθεραπείας (CT).

Συνολικά 361 ασθενείς εντάχθηκαν σε αυτή τη μελέτη και έλαβαν είτε μόνο χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη (PLD) είτε σε συνδυασμό με μεβεσισουμάμπη:

Σκέλος CT (μόνο χημειοθεραπεία):

- 80 mg/m² πακλιταξέλης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας στις Ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε 4 εβδομάδες.
- 4 mg/m² τοποτεκάνης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 4 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί δόση 1,25 mg/m² σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-5 κάθε 3 εβδομάδες.
- 40 mg/m² PLD ως ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/λεπτό στην Ημέρα 1 μόνο κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από τον Κύκλο 1, το φάρμακο θα πρέπει να παρασχεθεί ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας.

Σκέλος CT+BV (χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη):

- Η επιλεγείσα χημειοθεραπεία συνδυάστηκε με 10 mg/kg μπεβασιζουμάμπης ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ή 15 mg/kg μπεβασιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με 1,25 mg/m² τοποτεκάνης στις Ημέρες 1–5 κάθε 3 εβδομάδες).

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

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

Πίνακας 23. Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη MO22224

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 24. Διερευνητικές αναλύσεις PFS και OS από την κοόρτη της χημειοθεραπείας

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

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

GOG-0240

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

Συνολικά, 452 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε:

- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 2, κάθε 3 εβδομάδες (q3w), ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 2, κάθε 3 εβδομάδες (q3w), ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² IV σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² IV στην Ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες (q3w)
- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 2 συν μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια στην Ημέρα 2 (q3w), ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 2 συν μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια στην Ημέρα 2 (q3w), ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 1 συν μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια στην Ημέρα

1 (q3w)

- Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και τοποτεκάνη 0,75 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-3 (q3w)
- Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και τοποτεκάνη 0,75 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-3 συν μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια στην Ημέρα 1 (q3w)

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

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

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

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

Πίνακας 25. Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GOG-0240 ανά θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη

	Χημειοθεραπεία (n = 225)	Χημειοθεραπεία + μπεβασιζουμάμπη (n = 227)
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση - Κύρια Ανάλυση⁶		
Διάμεση (μήνες) ¹	12,9	16,8
Λόγος κινδύνου [95% CI]		0,74 [0,58, 0,94] (τιμή-p ⁵ = 0,0132)
Συνολική επιβίωση – Ανάλυση παρακολούθησης⁷		
Διάμεση (μήνες) ¹	13,3	16,8
Λόγος κινδύνου [95% CI]		0,76 [0,62, 0,94] (τιμή-p ^{5,8} = 0,0126)
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου – Κύρια Ανάλυση⁶		
Διάμεση PFS (μήνες) ¹	6,0	8,3
Λόγος κινδύνου [95% CI]		0,66 [0,54, 0,81] (τιμή-p ⁵ < 0,0001)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση – Κύρια ανάλυση⁶		
Ανταποκριθέντες (Ποσοστό ανταπόκρισης ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
95% CI για τα ποσοστά ανταπόκρισης ³	[27,6%, 40,4%]	[38,8%, 52,1%]
Διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης		11,60%
95% CI για τη διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης ⁴		[2,4%, 20,8%]
Τιμή-p (Έλεγχος χ τετράγωνο)		0,0117

¹Εκτιμήσεις Kaplan-Meier.

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

³95% CI για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson-Clopper.

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

⁵Έλεγχος λογαριθμικής σειράς (στρωματοποιημένος).

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

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

⁸Η τιμή-p εμφανίζεται μόνο για σκοπούς περιγραφής.

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

Σύγκριση θεραπείας	Άλλος παράγοντας	Συνολική επιβίωση- Κύρια ανάλυση ¹ Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	Συνολική επιβίωση – Ανάλυση παρακολούθησης ² Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
Μπεβασιζουμάμπη έναντι Όχι μπεβασιζουμάμπη	Σισπλατίνη + Πακλιταξέλη	0,72 (0,51, 1,02) (17,5 έναντι 14,3 μηνών, p = 0,0609)	0,75 (0,55, 1,01) (17,5 έναντι 15,0 μηνών, p = 0,0584)
	Τοποκετάνη + Πακλιταξέλη	0,76 (0,55, 1,06) (14,9 έναντι 11,9 μηνών, p = 0,1061)	0,79 (0,59, 1,07) (16,2 έναντι 12,0 μηνών, p = 0,1342)
Τοποκετάνη + Πακλιταξέλη έναντι Σισπλατίνη + Πακλιταξέλη	Μπεβασιζουμάμπη	1,15 (0,82, 1,61) (14,9 έναντι 17,5 μηνών, p = 0,4146)	1,15 (0,85, 1,56) (16,2 έναντι 17,5 μηνών, p = 0,3769)
	Όχι μπεβασιζουμάμπη	1,13 (0,81, 1,57) (11,9 έναντι 14,3 μηνών, p = 0,4825)	1,08 (0,80, 1,45) (12,0 έναντι 15,0 μηνών, p = 0,6267)

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Γλοίωμα υψηλής κακοήθειας

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

- Σε μια μελέτη ενός σκέλους (PBTC-022), 18 παιδιά με υποτροπιάζον ή προοδευτικό χωρίς διήθηση της γέφυρας γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (συμπεριλαμβανομένων 8 με γλοιοβλάστωμα [Βαθμού IV κατά ΠΟΥ], 9 με αναπλαστικό αστροκύτωμα [Βαθμού III] και 1 με αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα [Βαθμού III]) έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (10 mg/kg) με μεσοδιάστημα χορήγησης δύο εβδομάδων και μετά με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με CPT-11 (125-350 mg/m²) μία φορά κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Δεν υπήρξαν αντικειμενικές (μερικές ή πλήρεις) ακτινολογικές ανταποκρίσεις (βάσει

κριτηρίων Macdonald). Η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν αρτηριακή υπέρταση και κόπωση καθώς επίσης και ισχαιμία του ΚΝΣ με οξύ νευρολογικό έλλειμμα.

- Σε μια αναδρομική σειρά περιστατικών ενός ιδρύματος, 12 διαδοχικές περιπτώσεις παιδιών (2005 έως 2008) με υποτροπιάζον ή προοδευτικό γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (3 Βαθμού IV κατά ΠΟΥ, 9 με Βαθμού III) έλαβαν θεραπεία με μεβασισουμάμπη (10 mg/kg) και ιρινοτεκάνη (125 mg/m²) κάθε 2 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν πλήρεις ανταποκρίσεις και υπήρξαν 2 μερικές ανταποκρίσεις (βάσει κριτηρίων Macdonald).

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (BO25041), συνολικά 121 ασθενείς ηλικίας ≥ 3 ετών έως < 18 ετών με νεοδιαγνωσθέν υπερσκηνδιακό, υποσκηνδιακό, παρεγκεφαλιδικό υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) ή υψηλής κακοήθειας γλοίωμα εγκεφαλικού σκέλους υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (RT) και επικουρική τεμοζολομίδη (T), με και χωρίς μεβασισουμάμπη: 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ενδοφλεβίως.

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

Η προσθήκη τη μεβασισουμάμπης σε RT/T δεν κατέδειξε κλινικό όφελος στη μελέτη BO25041 σε 60 αξιολογήσιμους παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνδιακό, υποσκηνδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Σάρκωμα μαλακών μορίων

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (BO20924) συνολικά 154 ασθενείς ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών με νεοδιαγνωσμένο μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα μαλακών μορίων έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία (Εισαγωγική τοπική θεραπεία με IVADO/IVA+/-, ακολουθούμενη από συντήρηση με βινoreλμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη) με ή χωρίς μεβασισουμάμπη (2,5 mg/kg/εβδομάδα) για συνολική διάρκεια θεραπείας περίπου 18 μηνών. Στο χρονικό σημείο της τελικής κύριας ανάλυσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της EFS από την κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο σκέλη θεραπείας, με HR 0,93 (95% CI: 0,61, 1,41, τιμή-p = 0,72). Η διαφορά στο ORR ανά ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση ήταν 18% (CI: 0,6%, 35,3%) μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας στους λίγους ασθενείς που είχαν αξιολογήσιμο όγκο κατά την έναρξη και είχαν επιβεβαιωμένη απόκριση πριν από τη λήψη οποιασδήποτε τοπικής θεραπείας: 27/75 ασθενείς (36,0%, 95% CI: 25,2%, 47,9%) στη χημειοθεραπεία και 34/63 ασθενείς (54,0%, 95% CI: 40,9%, 66,6%) στο σκέλος BV + χημειοθεραπείας. Η τελική ανάλυση για τη Συνολική Επιβίωση (OS) δεν έδειξε σημαντικό κλινικό όφελος από την προσθήκη της μεβασισουμάμπης στη χημειοθεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

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

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων των ανεπιθύμητων συμβάντων Βαθμού ≥ 3 ου και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Δε σημειώθηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα που να οδηγούν σε θάνατο σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας. Όλοι οι θάνατοι αποδόθηκαν σε εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της

μπεβασίζουμάμπης στην πολυτροπική καθιερωμένη θεραπεία φάνηκε να γίνεται ανεκτή στον συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση του μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δυναμικού της μπεβασιζουμάμπης.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρική τριαλόζη
Μονοένυδρο μονοβασικό φωσφορικό νάτριο
Δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο (μη ανοιγμένο)

30 μήνες

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Η χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για χρονικό διάστημα έως και 30 ημερών στους 2°C έως 8°C μετά την αραιώση και χρονικό διάστημα έως και 48 ωρών σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου για ενέσιμα 9 mg/ml (0,9%). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δε θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

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

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

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του Alymsys και των ασκών από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυολεφίνη ή των συστημάτων έγχυσης.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Ισπανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

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

C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

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

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

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διένυδρη τρεαλόζη, μονοβασικό μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο φωσφορικό νάτριο,
πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1509/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

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

Alymsys 25 mg/ml αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα
μπεβασιζουμάμπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

100 mg/4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο πυκνού διαλύματος περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Διένυδρη τρεαλόζη, μονοβασικό μονοένυδρο φωσφορικό νάτριο, δισόξινο φωσφορικό νάτριο,
πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 16 ml

400 mg/16 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

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

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta
28050 Madrid
Ισπανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1509/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

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

Alymsys 25 mg/ml αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα
μπεβασιζουμάμπη
IV μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

400 mg/16 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

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

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

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

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Alymsys

Μη χρησιμοποιήσετε το Alymsys:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μπετασιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας σε προϊόντα κυττάρων ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) ή σε άλλα ανασυνδυασμένα ανθρώπινα ή εξανθρωποποιημένα αντισώματα.
- σε περίπτωση που είστε έγκυος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Alymsys:

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

- Το Alymsys μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα, ιδιαίτερα εάν είχατε διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος.
- Το Alymsys μπορεί να αυξήσει την επίπτωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν είναι καλά ελεγχόμενη με αντιυπερτασικά φάρμακα, παρακαλούμε συζητήστε το με τον γιατρό σας, καθώς πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η αρτηριακή πίεσή σας είναι υπό έλεγχο πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το Alymsys.
- Αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- Το Alymsys αυξάνει τον κίνδυνο να υπάρχει πρωτεΐνη στα ούρα σας, ειδικά αν έχετε ήδη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις αρτηρίες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου) μπορεί να αυξηθεί εάν είστε άνω των 65 ετών, εάν έχετε διαβήτη ή εάν είχατε ήδη θρόμβους αίματος στις αρτηρίες σας. Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας, αφού οι θρόμβοι στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Το Alymsys μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου).
- Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ιδιαίτερα αιμορραγία που σχετίζεται με τον όγκο. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένειά σας έχετε τάση εμφάνισης προβλημάτων αιμορραγίας ή εάν παίρνετε φάρμακα για την αραιώση του αίματος, για οποιονδήποτε λόγο.
- Το Alymsys μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μέσα και γύρω από τον εγκέφαλό σας. Παρακαλούμε συζητήστε το με τον γιατρό σας εάν πάσχετε από μεταστατικό καρκίνο που επηρεάζει τον εγκέφαλό σας.
- Είναι πιθανό ότι το Alymsys μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στους πνεύμονές σας, συμπεριλαμβανομένου του βήχα και του να φτύνετε αίμα. Παρακαλούμε συζητήστε τον με τον γιατρό σας εάν έχετε παρατηρήσει κάτι τέτοιο προηγουμένως.
- Το Alymsys μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης αδύναμης καρδιάς. Είναι σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας εάν έχετε ποτέ λάβει ανθρακυκλίνες (για παράδειγμα δοξορουβικίνη, ένα συγκεκριμένο είδος της χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων) ή έχετε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο στήθος σας, ή αν έχετε καρδιακή νόσο.
- Το Alymsys μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις και ελάττωση του αριθμού των ουδετερόφιλων σας (ένα είδος κυττάρων του αίματος σημαντικών για την προστασία σας από τα βακτήρια).
- Το Alymsys μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία ή/και αντιδράσεις κατά την έγχυση (αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση του φαρμάκου). Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή/και τον νοσοκόμο σας εάν έχετε αντιμετωπίσει στο παρελθόν προβλήματα μετά από ενέσεις, όπως ζάλη/αίσθημα λιποθυμίας, δύσπνοια, οίδημα (πρήξιμο) ή εξάνθημα.
- Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με το Alymsys. Εάν έχετε πονοκέφαλο, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή σπασμούς, με ή χωρίς υψηλή πίεση του αίματος, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Νέκρωση του οστικού ιστού (οστεονέκρωση) σε οστά εκτός της γνάθου, έχει αναφερθεί σε

ασθενείς κάτω των 18 ετών, που λάμβαναν θεραπεία με το Alymsys. Πόνος στο στόμα, τα δόντια ή/και το σαγόι, πρήξιμο ή πληγές στο εσωτερικό του στόματος, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόι, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα βλάβης των οστών στη γνάθο (οστεονέκρωση). Ενημερώστε τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά.

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

Πριν πάρετε το Alymsys ή ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Alymsys:

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

Συνιστάται να κάνετε οδοντιατρικό έλεγχο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Alymsys.

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

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

Παιδιά και έφηβοι

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

Άλλα φάρμακα και Alymsys

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

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

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

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

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

Η Alymsys μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (γυναίκες που έχουν καταμήνιο κύκλο) μπορεί να παρατηρήσουν ότι οι περίοδοί τους δεν είναι τακτικές ή δεν εμφανίζονται και μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένη γονιμότητα. Εάν σκέφτεστε να αποκτήσετε παιδιά θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν από την έναρξη της θεραπείας σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Το Alymsys περιέχει νάτριο

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

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Alymsys

Δόση και συχνότητα χορήγησης

Η αναγκαία δόση του Alymsys εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος και τον τύπο του καρκίνου προς θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg, 7.5 mg, 10 mg ή 15 mg ανά κιλό του σωματικού σας βάρους. Ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει την κατάλληλη δόση του Alymsys. Θα λαμβάνετε θεραπεία με Alymsys μία φορά κάθε 2 ή 3 εβδομάδες. Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λαμβάνετε θα εξαρτηθεί από την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία. Θα πρέπει να συνεχίζετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο έως ότου το Alymsys αποτύχει να σταματήσει την ανάπτυξη του όγκου σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Τρόπος και οδός χορήγησης

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

Η χορήγηση του Alymsys θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά

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

Η χορήγηση του Alymsys θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα εάν εμφανίσετε

- πολύ υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δε μπορεί να ελεγχθεί με φάρμακα για την αρτηριακή πίεση ή μια ξαφνική σοβαρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης,
- παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα σας συνοδευόμενη από οίδημα (πρήξιμο) του σώματός σας,
- διάτρηση στο τοίχωμα του εντέρου σας,

- μια μη φυσιολογική σωληνοειδή σύνδεση ή πόρο ανάμεσα στην τραχεία και στον οισοφάγο, μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος, μεταξύ κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του εντέρου, ή μεταξύ άλλων ιστών που συνήθως δεν είναι συνδεδεμένοι (συρίγγιο) και κρίνεται σοβαρή από τον γιατρό σας,
- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα,
- θρόμβο αίματος στις αρτηρίες σας,
- θρόμβο αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας,
- οποιαδήποτε σοβαρή αιμορραγία.

Εάν δοθεί μεγαλύτερη δόση Alymsys από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε μια δόση Alymsys

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

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με Alymsys

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω παρατηρήθηκαν όταν το Alymsys δόθηκε μαζί με χημειοθεραπεία. Αυτό δε σημαίνει απαραίτητα ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν αυστηρά από το Alymsys.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση, πείτε το αμέσως στον γιατρό σας ή σε μέλος του ιατρικού προσωπικού. Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή ή πόνο στο στήθος. Μπορεί επίσης να έχετε κοκκινίλα ή έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα, ανατριχίλα και ρίγη, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή τάση για έμετο.

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

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι **πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), περιλαμβάνουν τις εξής:

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

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να είναι **συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα), περιλαμβάνουν τις εξής

- διάτρηση του εντέρου,
- αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στους πνεύμονες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα,
- απόφραξη των αρτηριών από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των φλεβών από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των φλεβών στα πόδια από έναν θρόμβο αίματος,
- καρδιακή ανεπάρκεια,
- προβλήματα στην επούλωση τραύματος μετά από χειρουργική επέμβαση,
- ερυθρότητα, απολέπιση, ευαισθησία, πόνο ή φουσκάλες στα δάχτυλα ή τα πόδια,
- μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων στο αίμα,
- έλλειψη ενέργειας,
- στομαχικές και εντερικές διαταραχές,
- μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή αδυναμία,
- ξηροστομία σε συνδυασμό με δίψα ή/και μειωμένα ή σκουρόχρωμα ούρα,
- φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του εντέρου, των πνευμόνων και των αεραγωγών, του αναπαραγωγικού και του ουροποιητικού συστήματος,
- πληγές στο στόμα και στον σαφήνα που ενώνει το στόμα με το στομάχι, οι οποίες μπορεί να είναι επώδυνες και να προκαλέσουν δυσκολία στην κατάποση,
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου κεφαλαλγίας, οσφυαλγίας και του πόνου στην πύελο και τις περιοχές του πρωκτού,
- εντοπισμένη συγκέντρωση πύου,
- λοίμωξη και ιδιαίτερα λοίμωξη στο αίμα ή στην ουροδόχο κύστη,
- μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- υπνηλία,
- αιμορραγία από τη μύτη,
- αύξηση της καρδιακής συχνότητας (σφυγμός),
- απόφραξη εντέρου,
- μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ούρων (πρωτεΐνη στα ούρα),
- δύσπνοια ή χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα,
- λοιμώξεις του δέρματος ή των βαθύτερων στιβάδων κάτω από το δέρμα,
- συρίγγιο: μη φυσιολογική σωληνοειδής σύνδεση μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος ή άλλων ιστών που φυσιολογικά δεν συνδέονται, συμπεριλαμβανομένων συνδέσεων μεταξύ του κόλπου και του εντέρου σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με **μη γνωστή** συχνότητα (η συχνότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) περιλαμβάνουν τις εξής:

- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα, ειδικά αν είχατε τρύπες στο τοίχωμα του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος,
- αλλεργικές αντιδράσεις (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα του προσώπου, εξάνθημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλό οξυγόνο στο αίμα σας, πόνο στο στήθος, ή ναυτία/έμετος),
- αρνητική επίδραση στην ικανότητα μιας γυναίκας να αποκτήσει παιδιά (βλ. τις παραγράφους κάτω από τη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω συστάσεις),
- μια εγκεφαλική πάθηση με συμπτώματα όπως σπασμοί (κρίσεις), κεφαλαλγία, σύγχυση, και διαταραχές στην όραση (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας ή PRES),
- συμπτώματα που υποδηλώνουν αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (κεφαλαλγίες, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή σπασμοί), και υψηλή αρτηριακή πίεση,
- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί),
- απόφραξη ενός πολύ μικρού αιμοφόρου αγγείου(ων) αίματος στον νεφρό,
- μη φυσιολογική υψηλή πίεση του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων που καθιστά την δεξιά πλευρά της καρδιάς να λειτουργεί δυσκολότερα από το κανονικό,

- μια οπή στο τοίχωμα του χόνδρου που χωρίζει τα ρουθούνια της μύτης,
- μια οπή στο στομάχι ή στο έντερο,
- μια ανοιχτή πληγή ή οπή στο τοίχωμα του στομάχου ή του λεπτού εντέρου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, τυμπανισμό, μαύρα σαν πίσσα κόπρανα ή αίμα στα κόπρανα ή αίμα στον έμετό σας),
- αιμορραγία από το κατώτερο μέρος του παχέος εντέρου,
- βλάβες στα ούλα με ένα εκτεθειμένο οστό της γνάθου που δεν επουλώνονται και μπορεί να σχετίζεται με πόνο και φλεγμονή του περιβάλλοντος ιστού (βλ. τις παραγράφους κάτω από τη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω συστάσεις),
- οπή στη χοληδόχο κύστη (συμπτώματα και σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, πυρετό, ναυτία/έμετος).

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

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

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

Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα), οι οποίες δεν ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβάνουν:

- μεταβολές στη φωνή και βραχνάδα.

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

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

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

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

φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Alymsys

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

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

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

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

Τα διαλύματα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν τα διαλύματα προς έγχυση έχουν παρασκευαστεί σε αποστειρωμένο περιβάλλον. Όταν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε αποστειρωμένο περιβάλλον, το Alymsys είναι σταθερό στους 2°C έως 8°C για χρονικό διάστημα έως και 30 ημέρες μετά την αραιώση και για χρονικό διάστημα έως και 48 ώρες σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C.

Να μη χρησιμοποιείτε το Alymsys εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Alymsys

- Η δραστική ουσία είναι η μπεβασιζουμάμπη. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβασιζουμάμπη, το οποίο αντιστοιχεί σε 1,4 έως 16,5 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.
- Κάθε 4 ml φιαλιδίου περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης, το οποίο αντιστοιχεί σε 1,4 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.
- Κάθε 16 ml φιαλιδίου περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης, το οποίο αντιστοιχεί σε 16,5 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.
- Τα άλλα συστατικά είναι τα διένυδρη τρεαλόζη, μονοένυδρο μονοβασικό φωσφορικό νάτριο, δισόξινο φωσφορικό νάτριο, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Alymsys περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Alymsys και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Alymsys είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (αποστειρωμένο πυκνό διάλυμα). Το πυκνό διάλυμα είναι ένα ιριδίζον άχρωμο έως κιτρινωπό ή καστανωπό υγρό σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από ελαστικό. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης σε 4 ml διαλύματος ή 400 mg μπεβασιζουμάμπης σε 16 ml διαλύματος. Κάθε συσκευασία του Alymsys περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Mabxience Research SL

C/ Manuel Pombo Angulo 28 - 3a y 4a Planta

28050 Madrid
Ισπανία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Lietuva
Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025

България
Zentiva, k.s.
Тел.: +35924417136

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

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

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

Danmark
Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Malta
Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Nederland
Medical Valley Invest AB
Tel.: +46 40 122131

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

Norge
Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Ελλάδα
Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

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

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

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

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

Portugal
Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360

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

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

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 522 2900

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 38598801

Κύπρος

Win Medica S.A.
Τηλ: +30 210 7488 821

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Άλλες πηγές πληροφοριών

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