

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Αυτό το φάρμακο τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το 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

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg bevacizumab*.

Κάθε φιαλίδιο 4 ml περιέχει 100 mg bevacizumab,

Κάθε φιαλίδιο 16 ml περιέχει 400 mg bevacizumab,

Για την αραίωση και άλλες συστάσεις ως προς το χειρισμό, βλέπε παράγραφο 6.6.

Το bevacizumab* είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παράγεται με τεχνολογία DNA σε κύτταρα ωοθήκης από Chinese Hamster.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές έως ελαφρά οπαλίζον, άχρωμο έως ανοικτού καφέ χρώματος υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

Το VEGZELMA σε συνδυασμό με πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1

Το VEGZELMA σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού στους οποίους η θεραπεία με άλλες επιλογές χημειοθεραπείας συμπεριλαμβανομένων των ταξανών ή των ανθρακυκλινών δεν θεωρείται κατάλληλη. 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 VEGZELMA σε συνδυασμό με καπεσιταβίνη. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του (HER2), παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1.

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

Το VEGZELMA σε συνδυασμό με erlotinib, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη πλακώδη NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το VEGZELMA σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α ενδείκνυται για την πρώτη γραμμής θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο νεφρών.

Το VEGZELMA 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 VEGZELMA σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη ή σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη ενδείκνυται για τη θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με πρώτη υποτροπή πλατινο-ευαίσθητου επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, καρκίνου των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνου του περιτοναίου, οι οποίες δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab ή άλλους αναστολείς του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF.

Το VEGZELMA σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπή ανθεκτικού στην πλατίνα 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 bevacizumab ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF (βλ. παράγραφο 5.1).

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το VEGZELMA 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 VEGZELMA που χορηγείται είναι είτε 5 mg/kg είτε 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μια φορά κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μια φορά κάθε 3 εβδομάδες. Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

Η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 2 εβδομάδες ή 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη άπαξ κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση. Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (NSCLC)

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

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

Η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA 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 (βλέπε παράγραφο 5.1).

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

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

Ο έλεγχος για τις μεταλλάξεις του EGFR θα πρέπει να διενεργείται πριν την έναρξη της θεραπείας με το συνδυασμό VEGZELMA και erlotinib. Είναι σημαντικό να επιλεγεί μία καλά τεκμηριωμένη και επικυρωμένη μεθοδολογία προκειμένου να αποφευχθούν ψευδώς αρνητικά ή ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το erlotinib, είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη άπαξ κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία με VEGZELMA σε συνδυασμό με το erlotinib έως την εξέλιξη της νόσου.

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες του erlotinib για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης του erlotinib.

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός καρκίνος νεφρών (mRCC)

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

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

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

Αρχική θεραπεία (Front-Line): Το VEGZELMA χορηγείται σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη για έως 6 κύκλους θεραπείας που ακολουθείται από συνεχή χρήση του VEGZELMA ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα 15 μηνών ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα, όποιο επέλθει νωρίτερα.

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

Θεραπεία της ευαίσθητης στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου: Το VEGZELMA 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 VEGZELMA ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Θεραπεία της ανθεκτικής στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου: Το VEGZELMA χορηγείται σε συνδυασμό με έναν από τους ακόλουθους παράγοντες - πακλιταξέλη, τοποτεκάνη (χορηγούμενη

εβδομαδιαίως) ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη. Η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση. Όταν το VEGZELMA χορηγείται σε συνδυασμό με τοποτεκάνη (χορηγούμενη στις ημέρες 1-5, κάθε 3 εβδομάδες), η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα 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 VEGZELMA χορηγείται σε συνδυασμό με ένα από τα ακόλουθα χημειοθεραπευτικά σχήματα: πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

Η συνιστώμενη δόση του VEGZELMA είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα 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 ασθενείς

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με 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 του bevacizumab σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

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

Μέθοδος χορήγησης

Το VEGZELMA είναι 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.

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

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

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

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε την παράγραφο 6.6. Οι εγχύσεις VEGZELMA δεν θα πρέπει να χορηγούνται ή να αναμειγνύονται με

διαλύματα γλυκόζης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός όσων αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υπερευαισθησία σε προϊόντα κυττάρων ωθητικής από Chinese Hamster (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 θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

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

Οι ασθενείς μπορεί να βρίσκονται σε έναν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση γαστρεντερικής διάτρησης και διάτρηση της χοληδόχου κύστης όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με bevacizumab. Η ενδοκοιλιακή διαδικασία φλεγμονής μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για γαστρεντερικές διατρήσεις σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, επομένως, η θεραπεία αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Προηγηθείσα ακτινοβολία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με bevacizumab 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 bevacizumab διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συριγγίων μεταξύ του κόλλου και οποιουδήποτε σημείου της γαστρεντερικής οδού (εντεροκολπικά συρίγγια). 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 την εμφάνιση συριγγίων όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με bevacizumab. Το VEGZELMA πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς με ΤΑ (τραχειοοισοφαγικό) συρίγγιο ή οποιοδήποτε συρίγγιο Βαθμού 4 [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE έκδοση 3.0)]. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη συνεχή χρήση του bevacizumab 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 VEGZELMA.

Επιπλοκές επούλωσης τραύματος (βλ. παράγραφο 4.8)

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

Νεκρωτική περιτονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό θεραπεία με bevacizumab. Η κατάσταση αυτή είναι συνήθως δευτεροπαθής σε επιπλοκές επούλωσης τραύματος, γαστρεντερική διάτρηση ή σχηματισμό συριγγίου. Η θεραπεία με VEGZELMA 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 bevacizumab. Τα κλινικά στοιχεία ασφάλειας υποδηλώνουν ότι η επίπτωση της υπέρτασης είναι πιθανό να είναι δοσοεξαρτώμενη. Προϋπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με το VEGZELMA. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση του bevacizumab 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 cisplatin. Το VEGZELMA 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 της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) (βλ. παράγραφο 4.8)

Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για ασθενείς υπό θεραπεία με bevacizumab οι οποίοι ανέπτυξαν σημεία και συμπτώματα τα οποία είναι συμβατά με το PRES, μία 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 την απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI). Σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES, συνιστάται η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου της υπέρτασης, παράλληλα με τη διακοπή του VEGZELMA. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με bevacizumab σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αναπτύξει PRES.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πρωτεϊνουρίας όταν λαμβάνουν θεραπεία με bevacizumab. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρωτεϊνουρία όλων των βαθμών US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE έκδοση 3.0] μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Συνιστάται παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας με ανάλυση ούρων με δοκιμαστική ταινία πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1.4% των ασθενών υπό θεραπεία με bevacizumab. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

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 bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με όσους έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το bevacizumab 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 VEGZELMA.

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

Φλεβική θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς πιθανόν να έχουν κίνδυνο εμφάνισης φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με bevacizumab. Οι ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών συμβάντων.

Το VEGZELMA θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με θρομβοεμβολικά επεισόδια απειλητική για τη ζωή (Βαθμού 4), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (NCI-CTCAE έκδοση 3.0). Οι ασθενείς με \leq Βαθμού 3 θρομβοεμβολικά επεισόδια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Αιμορραγία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το bevacizumab έχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαιτέρως αιμορραγίας σχετιζόμενης με τον όγκο. Το VEGZELMA θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εκδηλώνουν αιμορραγία Βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VEGZELMA (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ που δεν έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή συνήθως ήταν αποκλεισμένοι από τις κλινικές μελέτες με bevacizumab, 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 μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας του ΚΝΣ και η θεραπεία με VEGZELMA θα πρέπει να διακόπτεται σε περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για το προφίλ ασφάλειας του bevacizumab σε ασθενείς με συγγενή αιμορραγική διάθεση, επίκτητη διαταραχή στην πήξη του αίματος ή σε ασθενείς που έλαβαν πλήρη δόση αντιπηκτικών για την αντιμετώπιση θρομβοεμβολής πριν την έναρξη θεραπείας με bevacizumab, καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίνεται προσοχή πριν την έναρξη της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που ανέπτυξαν φλεβική θρόμβωση κατά τη λήψη θεραπείας δε φάνηκε να έχουν αυξημένο ποσοστό αιμορραγίας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου όταν έλαβαν θεραπεία με μία πλήρη δόση βαρφαρίνης και bevacizumab ταυτόχρονα (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση

Οι ασθενείς με NSCLC που έλαβαν bevacizumab πιθανόν να διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής και σε μερικές περιπτώσεις θανατηφόρας, πνευμονικής αιμορραγίας/αιμόπτυσης. Οι ασθενείς με πρόσφατη πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση ($> 2,5$ ml αίματος) δεν θα πρέπει να λάβουν αγωγή με bevacizumab.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει το σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με VEGZELMA 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 συμβατά με CHF. Τα ευρήματα κυμάνθηκαν από ασυμπτωματικές μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας σε συμπτωματική CHF, τα οποία απαιτούν αγωγή ή νοσηλεία σε νοσοκομείο. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή νόσο, όπως προϋπάρχουσα στεφανιαία καρδιοπάθεια ή προϋπάρχουσα CHF, όταν λαμβάνουν θεραπεία με το bevacizumab.

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.

Σε ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν θεραπεία με ανθρακυκλίνες και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως ανθρακυκλίνες, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης CHF όλων των βαθμών στην ομάδα ανθρακυκλίνης + bevacizumab συγκριτικά με την θεραπεία με ανθρακυκλίνες μόνο. Οι αντιδράσεις με CHF Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν κάπως συχνότερα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bevacizumab 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 3.0) (βλέπε 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) σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ορισμένα σχήματα μυελοτοξικής χημειοθεραπείας και bevacizumab συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Αυτό έχει παρατηρηθεί κυρίως σε συνδυασμούς με πλατίνα ή θεραπείες βασισμένες σε ταξάνη για τη θεραπεία του NSCLC, του mBC, και σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη στον εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας)/αντιδράσεις κατά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς πιθανόν να βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν αντίδραση κατά την έγχυση/υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας). Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση bevacizumab, 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 ONJ σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με bevacizumab, η πλειοψηφία των οποίων είχαν λάβει προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά, για τα οποία η ONJ αποτελεί προσδιορισμένο παράγοντα κινδύνου. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το bevacizumab 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 VEGZELMA. Οι ασθενείς που έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν ενδοφλέβια διφωσφονικά θα πρέπει να αποφεύγουν, εάν είναι δυνατόν, τις επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες.

Ενδοϋαλοειδική χρήση

Η σύνθεση του VEGZELMA δεν ενδείκνυται για ενδοϋαλοειδική χρήση.

Οφθαλμικές διαταραχές

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

Συστηματικές επιδράσεις μετά από ενδοϋαλοειδική χρήση

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

Ωοθηκική ανεπάρκεια / γονιμότητα

Το bevacizumab 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 VEGZELMA.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση αντινεοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική του bevacizumab

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά ουσιαστική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση της συγχορηγούμενης χημειοθεραπείας και του bevacizumab σύμφωνα με τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Δεν υπήρξαν ούτε στατιστικά ούτε κλινικά σημαντικές διαφορές στην κάθαρση του bevacizumab σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με bevacizumab, συγκριτικά με τους ασθενείς που λάμβαναν το bevacizumab σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α, erlotinib ή άλλες χημειοθεραπείες (IFL, 5-FU/LV, καρβοπλατίνη/πακλιταξέλη, καπεσιταβίνη, δοξορουβικίνη ή σισπλατίνη/γεμισιταβίνη).

Επίδραση του bevacizumab στη φαρμακοκινητική άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων

Δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά ουσιαστική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του bevacizumab με τη συγχορηγούμενη ιντερφερόνη άλφα-2α, με το erlotinib (και του ενεργού μεταβολίτη της OSI-420), ή με τη χημειοθεραπεία ιρινοτεκάνης (και του ενεργού μεταβολίτη της SN38), καπεσιταβίνης, οξαλιπλατίνης, (όπως αποδείχθηκε από τη μέτρηση της ελεύθερης και συνολικής πλατίνης) και σισπλατίνης. Συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση του bevacizumab στη φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης δεν μπορούν να εξαχθούν.

Συνδυασμός bevacizumab και sunitinib malate

Σε δύο κλινικές μελέτες του μεταστατικού καρκινώματος νεφρικών κυττάρων, αναφέρθηκε μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΗΑ) σε 7 από 19 ασθενείς που έλαβαν αγωγή συνδυασμού με bevacizumab (10 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες) και sunitinib malate (50 mg ημερησίως).

Η ΜΑΗΑ είναι αιμολυτική διαταραχή, η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με κατάμηση 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 bevacizumab και του sunitinib malate (βλ. Υπέρταση, Πρωτεϊνουρία, PRES στην παράγραφο 4.4).

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

Αυξημένα ποσοστά σοβαρής ουδετεροπενίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας ή λοίμωξης με ή χωρίς σοβαρή ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων) 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 του bevacizumab δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Μονοκλωνικά αντισώματα EGFR σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας με bevacizumab

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα του EGFR δεν θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία του mCRC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει bevacizumab. Τα αποτελέσματα από τις τυχαίοποιημένες μελέτες Φάσης III, PACCE και CAIRO-2 σε ασθενείς με mCRC συνιστούν ότι η χρήση των αντι-EGFR μονοκλωνικών αντισωμάτων

panitumumab και cetuximab αντίστοιχα σε συνδυασμό με bevacizumab και χημειοθεραπεία σχετίζεται με ελαττωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και/ή συνολική επιβίωση (OS), και με αυξημένη τοξικότητα συγκριτικά με bevacizumab μαζί με χημειοθεραπεία μόνο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (και έως 6 μήνες μετά τη θεραπεία).

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία κλινικών μελετών για τη χρήση του bevacizumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων δυσπλασιών (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ανοσοσφαιρίνες G (IgGs) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα και το bevacizumab αναμένεται να αναστείλει την αγγειογένεση στο έμβρυο και ως εκ τούτου, υπάρχουν υποψίες ότι προκαλεί σοβαρές νεογνικές ανωμαλίες όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με το bevacizumab μόνο του ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (βλ. παράγραφο 4.8). Το bevacizumab αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η bevacizumab εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Καθώς η μητρική ανοσοσφαιρίνη IgG εκκρίνεται στο γάλα και η bevacizumab 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 bevacizumab και να μη θηλάζουν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία δόση bevacizumab.

Γονιμότητα

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα έχουν δείξει ότι η bevacizumab πιθανόν να έχει ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα των γυναικών (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μία 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 του bevacizumab σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με bevacizumab, η ωοθηκική λειτουργία ανακτήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη γονιμότητα από την αγωγή με bevacizumab είναι άγνωστες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του bevacizumab βασίζεται σε δεδομένα περισσότερων από 5.700 ασθενών με ποικίλες κακοήθειες, οι οποίοι έλαβαν κυρίως bevacizumab σε κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν:

- Γαστρεντερικές διατρήσεις (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση, οι οποίες είναι πιο συχνές σε ασθενείς με NSCLC (βλ. παράγραφο 4.4).
- Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στις κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν bevacizumab ήταν υπέρταση, κόπωση ή εξασθένηση, διάρροια και κοιλιακό άλγος.

Αναλύσεις των κλινικών στοιχείων ασφάλειας υποδηλώνουν ότι η εκδήλωση υπέρτασης και πρωτεϊνουρίας κατά τη θεραπεία με bevacizumab είναι πιθανό να είναι δόσοεξαρτώμενες.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις 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 ($< 1/10.000$), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι Πίνακες 1 και 2 παρουσιάζουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τη χρήση του bevacizumab σε συνδυασμό με διαφορετικά σχήματα χημειοθεραπείας σε πολλαπλές ενδείξεις, σύμφωνα με την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα του MedDRA.

Ο Πίνακας 1 παρέχει όλες τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά συχνότητα που καθορίστηκαν να έχουν μια αιτιολογική σχέση με το bevacizumab μέσω:

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

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

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

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις του φαρμάκου προστίθενται στην κατάλληλη κατηγορία συχνότητας στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την υψηλότερη επίπτωση σε οποιαδήποτε ένδειξη. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι αντιδράσεις που εμφανίζονται συχνά με τη χημειοθεραπεία. Εντούτοις, το bevacizumab ενδέχεται να επιδεινώσει αυτές τις αντιδράσεις όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας με πηγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη ή καπεσιταβίνη, περιφερική αισθητική νευροπάθεια με πακλιταξέλη ή οξαλιπλάτινα, διαταραχές των ονύχων ή αλωπεκία με πακλιταξέλη, και παρωνυχία με erlotinib.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σηψαιμία, απόστημα ^{β,δ} , κυτταρίτιδα, λοίμωξη, ουρολοιμωξη		Νεκρωτική περιτονίτιδα ^α		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία , λευκοπενία, ουδετεροπενία ^α , θρομβοπενία	Αναιμία, λεμφοπενία				
Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος		Υπερευαισθησί α/αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,δ}		Αναφυλακτικ ή καταπληξία		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία υπομαγνησια μία, υπονατρίαμια	Αφυδάτωση				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^α , δυσαρθρία, κεφαλαλγία, δυσγευσία	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συγκοπή, υπνηλία		Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθε ιας ^{α,β,δ}	Υπερτασική εγκεφαλοπάθε ια ^α	
Οφθαλμικές Διαταραχές	Οφθαλμική διαταραχή, δακρύρροια αυξημένη					
Καρδιακές Διαταραχές		Καρδιακή συμφορητική ανεπάρκεια ^{β,δ} , υπερκοιλιακή ταχυκαρδία				
Αγγειακές Διαταραχές	Υπέρταση ^{β,δ} , θρομβοεμβολή ή (φλεβική) ^{β,δ}	Θρομβοεμβολή (αρτηριακή) ^{β,δ} , αιμορραγία ^{β,δ} , εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση				Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπ άθεια ^{α,β} , ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Διαταραχές του αναπνευστικο ύ συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιο υ	Δύσπνοια, ρινίτιδα, επίσταξη, βήχας	Πνευμονική αιμορραγία/ αιμόπτυση ^{β,δ} , πνευμονική εμβολή, υποξία, δυσφωνία ^α				Πνευμονική υπέρταση ^α , διάτρηση ρινικού διαφράγματος ^α
Διαταραχές του γαστρεντερικο ύ	Αιμορραγία του ορθού, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα , διάρροια, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος	Γαστρεντερική διάτρηση ^{β,δ} διάτρηση του εντέρου, ειλεός, εντερική απόφραξη, ορθοκολπικά συρίγγια ^{δ,ε} , διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, πρωκταλγία				Έλκος του γαστρεντερικο ύ σωλήνα ^α
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						Διάτρηση χοληδόχου κύστης ^{α,β}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Επιπλοκές επούλωσης τραύματος ^{β,δ} , αποφολιδωτικ ή δερματίτιδα, ξηροδερμία, αποχρωματισ μός του δέρματος	Σύνδρομο παλαμο-πελματ ιαίας ερυθροδυσαισθ ησίας				
Διαταραχές του μυοσκελετικο ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυαλγία	Συρίγγια ^{β,δ} μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία				Οστεονέκρωσ ης της γνάθου ^{α,β} , οστεονέκρωσ η εκτός της κάτω γνάθου ^{στ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πρωτεϊνουρία ^{β,δ}					
Διαταραχές του αναπαραγωγικ ού συστήματος και του μαστού	Ωθηκική ανεπάρκεια ^{β,γ,δ}	Πνελικό άλγος				
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές						Εμβρυϊκές ανωμαλίες ^{α,β}

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση, κόπωση πυρεξία, άλγος, φλεγμονή βλεννογόνου	Λήθαργος				
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο					

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

^α. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στον πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου» .

^β Όροι 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 παθοφυσιολογία (π.χ. αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).

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

^δ Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις».

^ε Τα 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	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σήψαιμία, κυτταρίτιδα απόστημα ^{α,β,δ} , λοίμωξη, ουρολοίμωξη				Νεκρωτική περιτονίτιδα ^γ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, λευκοπενία, ουδετεροπενία ^α , θρομβοπενία	Αναιμία, λεμφοπενία				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησί α/αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,γ}		Αναφυλακτική καταπληξία		
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} ,	Θρομβοεμβολή (αρτηριακή) ^{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, ειλεός, εντερική απόφραξη, ορθο-κολπικά συρίγγια ^{γ,δ} διαταραχή του γαστρεντερικού συστήματος, στοματίτιδα, πρωκταλγία				Γαστρεντερική διάτρηση ^{α,β} Έλκος ^γ , αιμορραγία του ορθού

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Συχνότητα όχι γνωστή
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				Οστεονέκρωσις της γνάθου ^{β,γ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία ^{α,β}				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Πνευλικό άλγος				Ωθηκική ανεπάρκεια ^{α,β}
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές						Εμβρυϊκές ανωμαλίες ^{α,γ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση, κόπωση,	Άλγος, λήθαργος, φλεγμονή βλεννογόνου				

Ο Πίνακας 2 παρέχει τη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Σοβαρές αντιδράσεις 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 αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά οι αντιδράσεις Βαθμού 3-5 δεν πληρούσαν το όριο τουλάχιστον 2% διαφοράς συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις 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 αντιδράσεις εκ τούτου, συμπεριλήφθηκαν στον Πίνακα 2 εντός της στήλης με τίτλο "μη γνωστή συχνότητα".

^α Όροι 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 παθοφυσιολογία (π.χ. αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδική εγκεφαλική ισχαιμία και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).

^β Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στην ενότητα «Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με επιλεγμένες σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις».

^γ Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε παρακάτω στον Πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία».

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

Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

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

Το bevacizumab έχει συσχετισθεί με σοβαρά περιστατικά γαστρεντερικής διάτρησης.

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί γαστρεντερικές διατρήσεις με επίπτωση μικρότερη του 1 % σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC, σε ποσοστό μέχρι 1,3% σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ποσοστό μέχρι 2,0 % σε ασθενείς με mRCC 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 μία 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 παρήλθε 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 bevacizumab.

Στις κλινικές μελέτες του bevacizumab, 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 άλλες μορφές καρκίνου.

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

Σε μία 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 bevacizumab 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 bevacizumab + χημειοθεραπεία ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με υποτροπή εντός του πεδίου προηγούμενης ακτινοβολίας (16,7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς προηγούμενη ακτινοβολία ή / και καμία υποτροπή εντός του πεδίου προηγούμενης ακτινοβολίας (3,6%). Οι αντίστοιχες συχνότητες στην ομάδα ελέγχου που λάμβαναν χημειοθεραπεία μόνο ήταν 1,1% έναντι 0,8%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν εντεροκολπικά συρίγγια ενδέχεται να εμφανίσουν, επίσης, εντερικές αποφράξεις και να χρήζουν χειρουργικής παρέμβασης καθώς και της εκτροπής των στομίων.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η χρήση του bevacizumab έχει συσχετιστεί με σοβαρά περιστατικά συριγγίων συμπεριλαμβανομένων συμβαμάτων που είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο.

Από μία 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 bevacizumab 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 το 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 μια εβδομάδα σε μεγαλύτερα του 1 έτους από την έναρξη του bevacizumab, με τα περισσότερες αντιδράσεις να εκδηλώνονται εντός του πρώτου βμήνου θεραπείας.

Επούλωση τραύματος (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Σε κλινικές μελέτες για μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, δεν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση 28-60 ημέρες πριν την έναρξη της θεραπείας με bevacizumab. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σε μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος, σε ασθενείς που έλαβαν bevacizumab και υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια λήψης θεραπείας. Η επίπτωση ήταν ποικίλη μεταξύ 10% (4/40) και 20% (3/15).

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

Στις μελέτες του τοπικά υποτροπιάζοντα και μεταστατικού καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραύματος Βαθμού 3-5 έως και 1,1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν bevacizumab συγκριτικά με έως και 0,9% των ασθενών στα σκέλη ελέγχου (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Στις κλινικές μελέτες του καρκίνου των ωοθηκών, παρατηρήθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραύματος Βαθμού 3-5 σε ποσοστό έως και 1,8% των ασθενών στο σκέλος του bevacizumab συγκριτικά με 0,1% των ασθενών στο σκέλος ελέγχου (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

Στις κλινικές μελέτες, με εξαίρεση την μελέτη JO25567, η συνολική επίπτωση υπέρτασης (όλοι οι Βαθμοί) κυμάνθηκε έως 42.1% στα σκέλη που περιείχαν bevacizumab, συγκριτικά με το 14% στα σκέλη ελέγχου. Η συνολική επίπτωση της υπέρτασης Βαθμού 3 και 4 κατά NCI-CTC σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν bevacizumab κυμάνθηκε από 0,4% έως 17,9%. Εκδηλώθηκε υπέρταση Βαθμού 4 (υπερτασική κρίση) σε ποσοστό μέχρι 1,0% των ασθενών υπό θεραπεία με bevacizumab και χημειοθεραπεία, συγκριτικά με μέχρι το 0,2% των ασθενών που λάμβαναν μόνο την ίδια χημειοθεραπεία.

Στη μελέτη JO25567, παρατηρήθηκαν όλοι οι βαθμοί υπέρτασης, στο 77.3% των ασθενών που έλαβαν bevacizumab σε συνδυασμό με erlotinib 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 erlotinib. Υπέρταση βαθμού 3 παρατηρήθηκε στο 60.0% των ασθενών υπό θεραπεία με bevacizumab σε συνδυασμό με erlotinib συγκριτικά με το 11.7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία μόνο με erlotinib. 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 bevacizumab ή νοσηλεία σε νοσοκομείο.

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

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

Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Σε ασθενείς που αναπτύσσουν PRES, η έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων με άμεση θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένου και του ελέγχου της υπέρτασης (αν συνδέονται με σοβαρή μη ελεγχόμενη υπέρταση) συνιστάται εκτός από τη διακοπή της θεραπείας με bevacizumab. 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 bevacizumab σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αναπτύξει 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 μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν το bevacizumab.

Η πρωτεϊνουρία, διέφερε σε σοβαρότητα από κλινικά ασυμπτωματικά, παροδικά, ίχνη πρωτεϊνουρίας έως νεφρωσικό σύνδρομο, και εμφανίστηκε κατά μεγάλη πλειονότητα ως πρωτεϊνουρία Βαθμού 1 (NCI-CTCAE έκδοση 3.0). Η πρωτεϊνουρία Βαθμού 3 αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 10,9% των ασθενών υπό θεραπεία. Η πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% ασθενών υπό θεραπεία. Ο έλεγχος για πρωτεϊνουρία συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας με VEGZELMA. Στις περισσότερες κλινικές μελέτες τα επίπεδα της πρωτεΐνης στα ούρα σε τιμές $\geq 2\text{g}/24$ ώρες προκάλεσε την προσωρινή διακοπή του bevacizumab μέχρι την επαναφορά των τιμών σε $< 2\text{g}/24$ ώρες.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε κλινικές μελέτες για όλες τις ενδείξεις, η συνολική επίπτωση για αντιδράσεις αιμορραγίας (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) Βαθμού 3-5 κυμάνθηκε από 0,4% έως 6,9% στους ασθενείς υπό θεραπεία με bevacizumab, συγκριτικά με το έως 4,5% στους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της χημειοθεραπείας.

Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί αιμορραγικές αντιδράσεις 3^{ου}-5^{ου} βαθμού σε έως και το 8,3% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη συγκριτικά με έως και το 4,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

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

Η σχετιζόμενη με τον όγκο αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε ασθενείς με NSCLC παρατηρήθηκε σε μελέτες αρχικά μείζων ή μαζική πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση. Πιθανοί παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικό τύπο, θεραπεία με αντιρευματικά/αντιφλεγμονώδεις ουσίες, θεραπεία με αντιπηκτικά, πριν την ακτινοθεραπεία, θεραπεία με bevacizumab, προηγούμενο ιατρικό ιστορικό αθηροσκλήρωσης, όγκος κεντρικής εντόπισης και σπηλαιοποίηση των όγκων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι μόνες μεταβλητές που έδειξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με αιμορραγία ήταν η θεραπεία με το bevacizumab και ο εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικός τύπος. Οι ασθενείς με γνωστό NSCLC εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικό τύπο ή μεικτού κυτταρικού τύπου με κύρια ιστολογία εκ πλακώδους επιθηλίου, αποκλείστηκαν από τις επακόλουθες μελέτες φάσης III, ενώ οι ασθενείς με ιστολογικό υπότυπο που αναφέρθηκαν ως “αγνώστου ιστολογικού τύπου” συμπεριλήφθηκαν σε αυτές.

Σε ασθενείς με NSCLC μη συμπεριλαμβανομένων των εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογικού τύπου, εκδηλώθηκαν αντιδράσεις όλων των Βαθμών με συχνότητα έως 9,3% όταν έλαβαν θεραπεία με bevacizumab και χημειοθεραπεία συγκριτικά με το έως 5% των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Οι αντιδράσεις Βαθμού 3-5 παρατηρήθηκαν σε ποσοστό έως 2,3% των ασθενών που έλαβαν bevacizumab και χημειοθεραπεία συγκριτικά με $< 1\%$ με χημειοθεραπεία μόνο (NCI-CTCAE

έκδοση 3.0). 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 των αιμορραγία ορθού και μέλαινας και έχουν αξιολογηθεί ως αιμορραγίες σχετιζόμενες με τον όγκο.

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

Η επίπτωση ενδεχόμενης αιμορραγίας του ΚΝΣ σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή για μεταστάσεις του ΚΝΣ και λάμβαναν bevacizumab, δεν έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Σε μια διερευνητική αναδρομική ανάλυση δεδομένων από 13 ολοκληρωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες 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 bevacizumab, συγκριτικά με 1 περιστατικό (βαθμού 5) σε σύνολο 96 ασθενών (1%) οι οποίοι δεν εκτέθηκαν στο bevacizumab. 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 bevacizumab (1,2%) την περίοδο της ενδιάμεσης ανάλυσης για την ασφάλεια (NCI-CTCAE έκδοση 3.0).

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε βλεννογονοδερματική αιμορραγία σε ποσοστό έως 50 % των ασθενών που λάμβαναν bevacizumab. Αυτά τα περιστατικά ήταν συνήθως επίσταξη NCI-CTCAE έκδοση 3.0 Βαθμού 1 η οποία διήρκεσε λιγότερο από 5 λεπτά, παρήλθε χωρίς ιατρική παρέμβαση και δεν απαιτήσε αλλαγές στο δοσολογικό σχήμα της θεραπείας με bevacizumab. Κλινικά δεδομένα ασφάλειας συνιστούν ότι η επίπτωση ήσσονος βλεννογονοδερματικής αιμορραγίας (π.χ. επίσταξη) πιθανόν να είναι δοσοεξαρτώμενη.

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

Θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4)

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

Σε κλινικές μελέτες, η συνολική επίπτωση των αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων κυμάνθηκε έως 3,8% στα σκέλη που περιείχαν bevacizumab, συγκριτικά με το έως 2,1% των σκελών ελέγχου της χημειοθεραπείας. Αναφέρθηκε θανατηφόρα έκβαση σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λάμβαναν bevacizumab συγκριτικά με το ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Εκδηλώθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένων παροδικών ισχαιμικών αντιδράσεων) σε ποσοστό 2,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το 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 bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το ποσοστό έως 0,7% των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Σε μια κλινική μελέτη η αξιολόγηση του bevacizumab σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη/φολινικό οξύ, την AVF2192g, συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για θεραπεία με ιρινotecάνη. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκαν αρτηριακά θρομβοεμβολικές αντιδράσεις στο 11% (11/100) των ασθενών συγκριτικά με το 5,8% (6/104) στην ομάδα ελέγχου της χημειοθεραπείας.

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

Σε κλινικές μελέτες για όλες τις ενδείξεις, εκδηλώθηκαν φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις οι οποίες κυμάνθηκαν σε ποσοστό από 2,8% - 17,3% των ασθενών που έλαβαν bevacizumab συγκριτικά με το ποσοστό 3,2% - 15,6% των ομάδων ελέγχου.

Έχουν αναφερθεί φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις Βαθμού 3-5 (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) σε ποσοστό έως 7,8% σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και bevacizumab, συγκριτικά με το 4,9% των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (σε όλες τις ενδείξεις, εξαιρουμένου του εμμένουτος, υποτροπιάζοντος, ή μεταστατικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας).

Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα, ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί φλεβικά θρομβοεμβολικά συμβάντα 3^{ου}-5^{ου} βαθμού σε έως και το 15,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη συγκριτικά με έως και το 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 bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο.

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)

Σε κλινικές μελέτες με το bevacizumab η CHF παρατηρήθηκε σε όλες τις καρκινικές ενδείξεις που έχουν μελετηθεί ως σήμερα, αλλά αναφέρθηκε κυρίως σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σε τέσσερις μελέτες Φάσης III (AVF2119g, E2100,BO17708 και AVF3694g) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού υπήρξε μια αύξηση της (CHF) Βαθμού 3 (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) ή μεγαλύτερου μέχρι 3.5% στις ασθενείς που έλαβαν bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το 0,9% στα σκέλη ελέγχου. Για τους ασθενείς στη μελέτη AVF3694g που έλαβαν ανθρακυκλίνες ταυτόχρονα με bevacizumab, οι επιπτώσεις της CHF βαθμού 3 ή μεγαλύτερου για τα αντίστοιχα σκέλη bevacizumab και ελέγχου ήταν παρόμοιες με αυτές των άλλων μελετών σε μεταστατικό καρκίνο του μαστού: 2,9% στο σκέλος ανθρακυκλίνης + bevacizumab και 0% στο σκέλος ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στη μελέτη AVF3694g οι επιπτώσεις όλων των βαθμών της CHF ήταν παρόμοιες μεταξύ των σκελών ανθρακυκλίνης + bevacizumab (6,2%) και ανθρακυκλίνης + εικονικού φαρμάκου (6,0%).

Οι περισσότεροι ασθενείς που εκδήλωσαν CHF κατά τη διάρκεια μελετών για το mBC εμφάνισαν βελτίωση των συμπτωμάτων και/ή της λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας μετά από κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Στις περισσότερες κλινικές μελέτες του bevacizumab, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα CHF του (New York Heart Association II-IV) αποκλείστηκαν, επομένως δεν υπάρχουν πληροφορίες για κίνδυνο από CHF σε αυτό 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 της CHF σε μία κλινική μελέτη ασθενών με λέμφωμα διάχυτο από μεγάλα Β-κύτταρα κατά τη διάρκεια χορήγησης bevacizumab με μια αθροιστική δόση δοξορουβικίνης μεγαλύτερη από 300 mg / m². Αυτή η κλινική δοκιμή φάσης III σύγκρινε την ριτουξιμάμπη / κυκλοφωσφαμίδη / δοξορουβικίνη / βινκριστίνη / πρεδνιζόνη (R-CHOP) και την bevacizumab, έναντι R-CHOP χωρίς bevacizumab. Μολονότι η συχνότητα εμφάνισης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας 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 bevacizumab. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η

στενή κλινική παρακολούθηση με τις κατάλληλες καρδιακές εκτιμήσεις για ασθενείς που εκτίθενται σε αθροιστικές δόσεις δοξορουβικίνης μεγαλύτερες των 300 mg/m² όταν συνδυάστηκε με bevacizumab.

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

Σε ορισμένες κλινικές μελέτες οι αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις αναφέρθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία από ότι σε χημειοθεραπεία μόνο. Η επίπτωση αυτών των αντιδράσεων σε ορισμένες κλινικές μελέτες του bevacizumab είναι συχνές (μέχρι 5% σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με bevacizumab).

Λοιμώξεις

Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), λοιμώξεις 3^{ου}-5^{ου} βαθμού έχουν αναφερθεί σε έως και το 24% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη συγκριτικά με έως και το 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 μελέτη φάσης III του bevacizumab σε επικουρική θεραπεία ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, η συχνότητα εμφάνισης νέων περιστατικών ωοθηκικής ανεπάρκειας, που ορίζεται ως αμηνόρροια διάρκειας 3 ή περισσότερων μηνών, επίπεδο FSH \geq 30 mIU / ml και αρνητικό ορό β-HCG 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 + bevacizumab. Μετά τη διακοπή της θεραπείας με bevacizumab, η ωοθηκική λειτουργία ανακτήθηκε σε 86,2% των γυναικών που αξιολογήθηκαν. Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις στη γονιμότητα από την αγωγή με bevacizumab είναι άγνωστες.

Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

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

Στις κλινικές μελέτες τα παρακάτω παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα Βαθμού 3 και 4 (NCI- CTCAE έκδοση 3.0) που εμφανίστηκαν με τουλάχιστον 2% διαφορά σε ασθενείς υπό θεραπεία με bevacizumab συγκριτικά με τα αντίστοιχα στις ομάδες ελέγχου ήταν: υπεργλυκαιμία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, υποκαλιαιμία, υπονατρίαμια, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων, αυξημένο διεθνές ομαλοποιημένο κλάσμα (INR).

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού (κυμαινόμενες μεταξύ 1.5-1.9 φορές των αρχικών επιπέδων), με ή χωρίς πρωτεϊνουρία, σχετίζονται με τη χρήση του bevacizumab. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού δεν σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με bevacizumab.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η ηλικία > 65 ετών συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών αντιδράσεων, παροδικών ισχαιμικών αντιδράσεων και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. Άλλες αντιδράσεις με υψηλότερη συχνότητα που υπήρξαν σε ασθενείς άνω των 65 ήταν βαθμού 3-4 λευκοπενία και θρομβοπενία (NCI-CTCAE έκδοση 3.0) και όλων των Βαθμών ουδετεροπενία, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία και κόπωση, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας \leq 65 ετών, κατά την θεραπεία με bevacizumab (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Θρομβοεμβολή). Σε μία κλινική μελέτη, η επίπτωση της υπέρτασης βαθμού \geq 3 ήταν διπλάσια σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών σε σχέση με τη νεότερη ηλικιακή ομάδα (<65 ετών). Σε μια μελέτη με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών, η αλωπεκία, η φλεγμονή βλεννογόνου, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια, η

πρωτεΐνουρία και η υπέρταση αναφέρθηκαν επίσης και εμφανίστηκαν σε ποσοστό με ρυθμό τουλάχιστον 5% υψηλότερο στο σκέλος CT (BV για ασθενείς που έλαβαν bevacizumab και ήταν (65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν bevacizumab ηλικίας < 65 ετών.

Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση άλλων αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης γαστρεντερικής διάτρησης, επιπλοκών επούλωσης τραύματος, CHF και αιμορραγίας σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών) οι οποίοι λάμβαναν bevacizumab συγκριτικά με όσους ήταν ηλικίας ≤ 65 ετών και λάμβαναν bevacizumab.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Στη μελέτη BO25041 του bevacizumab που προστέθηκε στη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (RT) με ταυτόχρονη και επικουρική τεμοζολομίδη σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνιδιακό, υποσκηνιδιακό, 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 bevacizumab.

Στη μελέτη BO20924 του bevacizumab με τρέχουσα καθιερωμένη θεραπεία στο μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και το μη ραβδομυοσαρκωματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων, το προφίλ ασφάλειας των παιδιών που έλαβαν θεραπεία με bevacizumab ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν θεραπεία με bevacizumab.

Το VEGZELMA 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 bevacizumab.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία:

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία

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

* Εφόσον καθοριστεί, η συχνότητα προέρχεται από δεδομένα κλινικών μελετών

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FG01

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

Μηχανισμός δράσης

Η bevacizumab συνδέεται με τον VEGF, τον κύριο καθοδηγητή αγγειοποίησης και αγγειογένεσης 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 του bevacizumab ή του μητρικού της αντισώματος μύος σε ξενομεταμοσχευθέντα μοντέλα καρκίνου σε θυμεκτομηθέντες μύς, 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

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 μελέτες σε συνδυασμό με πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία βασισμένη σε φθοριοπυριμιδίνη. Το bevacizumab συνδυάστηκε με δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα:

- AVF2107g: Ένα εβδομαδιαίο σχήμα με ιρινοτεκάνη/bolus 5-φθοριουρακίλη/φολινικό οξύ (IFL) για ένα σύνολο 4 εβδομάδων για κάθε κύκλο διάρκειας 6 εβδομάδων (σχήμα Saltz).
- AVF0780g: Σε συνδυασμό με bolus 5-φθοριουρακίλη/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 πρώτης γραμμής θεραπεία με ιρινοτεκάνη.

Τρεις επιπλέον μελέτες με bevacizumab έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με mCRC: πρώτης γραμμής (NO16966), δεύτερης γραμμής χωρίς προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab (E3200), και δεύτερης γραμμής με προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab κατόπιν εξέλιξης της νόσου στην πρώτη γραμμή (ML18147). Σε αυτές τις μελέτες, το bevacizumab χορηγήθηκε στα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα σε συνδυασμό με FOLFOX-4 (5FU/LV/ οξαλιπλατίνα), XELOX (καπεσιταβίνη /οξαλιπλατίνα), και φθοριοπυριμιδίνη/ ιρινοτεκάνη και φθοριοπυριμιδίνη /οξαλιπλατίνα:

- NO16966: Bevacizumab 7,5 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενο κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλατίνα (XELOX) ή bevacizumab 5 mg/kg χορηγούμενο άπαξ κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με leukovorin και 5-φθοριουρακίλη bolus, η οποία ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλατίνα (FOLFOX-4).

- E3200: Bevacizumab 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενο κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με leucovorin 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 bevacizumab.
- ML18147: Bevacizumab 5,0 mg/kg σωματικού βάρους κάθε 2 εβδομάδες ή bevacizumab 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 bevacizumab. 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 μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III η οποία αξιολόγησε το bevacizumab 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 + bevacizumab (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, Σκέλος 2). Μία τρίτη ομάδα 110 ασθενών έλαβε bolus 5-FU/FA + bevacizumab (Σκέλος 3). Η ένταξη στο Σκέλος 3 διακόπηκε, όπως ήταν προκαθορισμένο, όταν επιβεβαιώθηκε και θεωρήθηκε αποδεκτή η ασφάλεια του bevacizumab 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 φυσική κατάσταση κατά ECOG (performance status, PS) με τιμή 0, ποσοστό 43% είχε τιμή 1 και ποσοστό 0,4% είχε τιμή 2. Ποσοστό 15,5% είχε λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία και ποσοστό 28,4% είχε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία.

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

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του bevacizumab σε συνδυασμό με IFL-χημειοθεραπεία παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή AVF2107g

	AVF2107g	
	Σκέλος 1 IFL + Εικονικό φάρμακο	Σκέλος 2 IFL + Bevacizumab ^a
Αριθμός ασθενών	411	402
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	15,6	20,3
95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης	14,29 - 16,99	18,46 - 24,18
Σχετικός κίνδυνος (Hazard ratio) ^b	0,660 (τιμή p=0,00004)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	6,2	10,6
Σχετικός κίνδυνος (Hazard ratio)	0,54 (τιμή p=< 0,0001)	
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης		
Ποσοστό (%)	34,8	44,8
	(τιμή p= 0,0036)	

^a 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^b Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

Μεταξύ των 110 ασθενών οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο Σκέλος 3 (5-FU/FA + Bevacizumab), πριν τη διακοπή αυτού του σκέλους, η διάμεση OS ήταν 18,3 μήνες και η διάμεση PFS ήταν 8,8 μήνες.

AVF2192g

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

AVF0780g

Αυτή ήταν μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης, κλινική δοκιμή φάσης II η οποία εξέταζε το bevacizumab σε συνδυασμό με 5-FU/FA ως πρώτης γραμμής θεραπεία 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 + bevacizumab (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Μία τρίτη ομάδα 33 ασθενών έλαβε bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Τα κύρια καταληκτικά σημεία της δοκιμής ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η PFS. Η προσθήκη 5 mg/kg bevacizumab στο 5-FU/FA κάθε δύο εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, μεγαλύτερης PFS και μία 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 στοιχεία αποτελεσματικότητας από τις μελέτες AVF0780g και AVF2192g στις οποίες εξετάστηκε το bevacizumab σε συνδυασμό με 5-FU/FA-χημειοθεραπεία συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τις μελέτες AVF0780g και AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + Bevacizumab ^a	5-FU/FA + Bevacizumab ^b	5-FU/FA + εικονικό φάρμακο	5-FU/FA + Bevacizumab
Αριθμός ασθενών	36	35	33	105	104
Συνολική επιβίωση					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95 % Διάστημα εμπιστοσύνης				10,35 - 16,95	13,63 - 19,32
Σχετικός κίνδυνος (Hazard ratio) ^c	-	0,52	1,01		0,79
τιμή p		0,073	0,978		0,16
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Σχετικός κίνδυνος (Hazard ratio)		0,44	0,69		0,5
τιμή p	-	0,0049	0,217		0,0002
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης					
Ποσοστό (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95 % Διάστημα εμπιστοσύνης	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

^a 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^b 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^c Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου. ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε.

NO16966

Αυτή ήταν μια μελέτη φάσης III τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή (για το bevacizumab) η οποία διερεύνησε το συνδυασμό του bevacizumab 7,5 mg/kg με από στόματος καπεσιταβίνη και ενδοφλέβια οξαλιπλάτινα (XELOX) που χορηγήθηκε σε σχήμα 3 εβδομάδων, ή bevacizumab 5 mg/kg σε συνδυασμό με leukovorin και 5-φθοριοουρακίλη bolus που ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλάτινα (FOLFOX-4), που χορηγήθηκε σε σχήμα 2 εβδομάδων. Η δοκιμή περιείχε δύο μέρη: ένα αρχικό μέρος μη τυφλού 2-σκελών (Μέρος I) στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο διαφορετικές θεραπευτικές ομάδες (XELOX και FOLFOX-4) και ένα διαδοχικό 2 x 2 παραγοντικό μέρος με 4 σκέλη (Μέρος II) στο οποίο οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τέσσερις θεραπευτικές ομάδες (XELOX + εικονικό φάρμακο, FOLFOX-4 + εικονικό φάρμακο, XELOX + bevacizumab, FOLFOX-4 + bevacizumab). Στο μέρος II, η θεραπεία ήταν διπλή τυφλή αναφορικά με το bevacizumab.

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

Πίνακας 6: Θεραπευτικά σχήματα στη δοκιμή NO16966 (mCRC)

	Θεραπεία	Δόση έναρξης	Σχήμα
FOLFOX-4 ή FOLFOX-4 + Bevacizumab	Οξαλιπλατίνα	85 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Οξαλιπλατίνα την ημέρα 1
	Leucovorin	200 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Leucovorin την ημέρα 1 και 2
	5-φθοριοουρακίλη	400 mg/m ² ενδοφλέβια bolus, 600 mg/m ² ενδοφλέβια 22 ώρες	5-φθοριοουρακίλη ενδοφλέβια bolus/έγχυση, καθεμιά τις ημέρες 1 και 2
	Εικονικό Φάρμακο ή Bevacizumab	5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 min	Ημέρα 1, πριν το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες
XELOX ή XELOX+ Bevacizumab	Οξαλιπλατίνα	130 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες	Οξαλιπλατίνα την ημέρα 1
	Καπεσιταβίνη	1000 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 Bevacizumab	7,5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 min	Ημέρα 1, πριν το XELOX, 1 φορά στις 3 εβδομάδες
5-φθοριοουρακίλη: ενδοφλέβια bolus ένεση αμέσως μετά το leucovorin			

Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας της δοκιμής ήταν η διάρκεια της PFS. Σε αυτή τη δοκιμή, υπήρχαν 2 κύριοι στόχοι: να δειχθεί ότι το XELOX δεν είναι κατώτερο του FOLFOX-4 και να δειχθεί ότι το bevacizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία FOLFOX-4 ή XELOX ήταν ανώτερο από τη χημειοθεραπεία μόνο. Οι δύο κύριοι στόχοι επιτεύχθηκαν:

- Μη κατωτερότητα των σκελών που περιέχουν XELOX συγκριτικά με τα σκέλη που περιέχουν FOLFOX-4 στη συνολική σύγκριση αποδείχθηκε αναφορικά με την PFS και την OS στον επιλεγμένο ανά πρωτόκολλο πληθυσμό.
- Ανωτερότητα των σκελών που περιέχουν bevacizumab έναντι των σκελών με χημειοθεραπεία μόνο στη συνολική σύγκριση αποδείχθηκε αναφορικά με την PFS στο πληθυσμό ITT (Πίνακας 7).

Δευτερεύουσες αναλύσεις της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, βασισμένες στην αξιολόγηση απαντήσεων «σε θεραπεία», επιβεβαίωσαν το σημαντικά ανώτερο κλινικό όφελος σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με bevacizumab (αναλύσεις φαίνονται στον Πίνακα 7), σε συμφωνία με το στατιστικά σημαντικό όφελος που παρατηρείται στην συγκεντρωτική ανάλυση.

Πίνακας 7: Κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας για την ανάλυση ανωτερότητας (ITT πληθυσμός, δοκιμή NO16966)

Καταληκτικό σημείο (μήνες)	FOLFOX-4 ή XELOX + Εικονικό φάρμακο (n=701)	FOLFOX-4 ή XELOX + Bevacizumab (n=699)	Τιμή P
Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο			
Διάρκεια PFS**	8,0	9,4	0,0023
Σχετικός κίνδυνος (97,5 % CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο			
Διάρκεια PFS (σε θεραπεία)**	7,9	10,4	<0,0001
Σχετικός κίνδυνος (97,5 % CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Ποσοστό πνολικής ανταπόκρισης (αξιολόγηση ερευνητή)**	49,2 %	46,5 %	
Διάρκεια συνολική επιβίωση*	19,9	21,2	0,0769
Σχετικός κίνδυνος (97,5 % CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Ανάλυση OS σε προκαθορισμένο αριθμό ασθενών στις 31 Ιανουαρίου 2007

** Πρωταρχική ανάλυση σε προκαθορισμένο αριθμό ασθενών στις 31 Ιανουαρίου 2006

^a σχετικό 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 bevacizumab, 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 OS ήταν 20,3 μήνες στο εικονικό φάρμακο και 21,2 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν bevacizumab 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 φάσης III, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης δοκιμή που διερευνά το συνδυασμό του bevacizumab 10 mg/kg με leukovorin και 5-φθοριοουρακίλη bolus η οποία ακολουθείται από έγχυση ενδοφλέβιας 5-φθοριοουρακίλης με ενδοφλέβια οξαλιπλάτινα (FOLFOX-4), 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 OS, που ορίζεται ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. 829 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 και 244 μονοθεραπεία με bevacizumab). Η προσθήκη του bevacizumab στο FOLFOX-4 είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική παράταση της επιβίωσης. Επίσης, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις στην PFS και στο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 8).

Πίνακας 8: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή E3200

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + Bevacizumab ^a
Αριθμός ασθενών	292	293
Συνολική επιβίωση		
Διάμεσος (μήνες)	10,8	13,0
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Σχετικός κίνδυνος ^b	0,751 (τιμή p = 0,0012)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
Διάμεσος (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)	

^a 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες

^b Σχετικό με το σκέλος ελέγχου

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη διάρκεια της OS μεταξύ ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με bevacizumab συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν αγωγή με FOLFOX-4. Η PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν κατώτερα στο σκέλος μονοθεραπείας με bevacizumab συγκριτικά με το σκέλος FOLFOX-4.

ML18147

Αυτή ήταν μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη όπου μελετήθηκε το bevacizumab 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 της πρώτης γραμμής που περιείχε bevacizumab.

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

Τυχαιοποιήθηκε ένα σύνολο από 820 ασθενείς. Η προσθήκη του bevacizumab 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 της πρώτης γραμμής που περιείχε bevacizumab (ITT = 819) (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ML18147 (ITT πληθυσμός)

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

^a 5.0 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 7.5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες

Παρατηρήθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στην PFS. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν χαμηλό και στα δύο σκέλη θεραπείας και η διαφορά δεν ήταν σημαντική.

Στη μελέτη E3200 χρησιμοποιήθηκε μία ισοδύναμη δόση bevacizumab 5 mg/kg/εβδομάδα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με bevacizumab, ενώ στη μελέτη ML18147 χρησιμοποιήθηκε μία ισοδύναμη δόση bevacizumab 2,5 mg/kg/εβδομάδα σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή με bevacizumab. Μία 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 bevacizumab και στα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Και οι δύο ισοδύναμες δόσεις bevacizumab 5 mg/kg/εβδομάδα και 2,5 mg/kg/εβδομάδα απέδωσαν στατιστικά σημαντικό όφελος όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (HR (Σχετικός κίνδυνος) 0,751 στη μελέτη E3200, HR 0,81 στη μελέτη ML18147) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (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 διερευνηθούν το θεραπευτικό όφελος του bevacizumab σε συνδυασμό με δύο μεμονωμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως μετρήθηκε

από το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο του PFS. Στις δύο μελέτες παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS.

Παρακάτω συνοψίζονται τα αποτελέσματα του 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 ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή η οποία αξιολόγησε το bevacizumab 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 bevacizumab (10 mg/kg ενδοφλέβια έγχυση κάθε δύο εβδομάδες). Προηγουμένως επιτρεπόταν η ορμονική θεραπεία για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου. Η συμπληρωματική θεραπεία με ταξάνες είχε επιτραπεί μόνο εφόσον είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν την εισαγωγή στη δοκιμή. Εκ των 722 ασθενών της δοκιμής, η πλειοψηφία 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 κρίθηκαν ακατάλληλοι για θεραπεία με trastuzumab. Επιπλέον, το 65% των ασθενών έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία συμπεριλαμβανομένου του 19% πριν ταξάνες και 49% πριν ανθρακυκλίνες. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εξαιρέθηκαν, συμπεριλαμβανομένων αυτών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία ή είχαν χειρουργημένες βλάβες 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 το bevacizumab συνεχίστηκε ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Τα χαρακτηριστικά του ασθενούς ήταν παρόμοια στα σκέλη της δοκιμής. Τα κύριο τελικό σημείο της δοκιμής ήταν η PFS, η οποία βασίστηκε στην αξιολόγηση της δοκιμής από τους ερευνητές ως προς την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, διενεργήθηκε επίσης μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10: Δοκιμή E2100 στοιχεία αποτελεσματικότητας

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου				
	Αξιολόγηση ερευνητή*		Αξιολόγηση IRF	
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=368)
Διάμεσο PFS (μήνες)	5,8	11,4	5,8	11,3
Σχετικός κίνδυνος (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	
	Paclitaxel (n=273)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=252)	Paclitaxel (n=243)	Paclitaxel/ Bevacizumab (n=229)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	23,4	48,0	22,2	49,8
Τιμή p	<0,0001		<0,0001	

* πρωταρχική ανάλυση

Συνολική επιβίωση		
	Paclitaxel (n=354)	Paclitaxel/Bevacizumab (n=368)
Διάμεση Συνολική Επιβίωση (μήνες)	24,8	26,5
Σχετικός κίνδυνος (95 % CI)	0,869 (0,722 1,046)	
Τιμή p	0,1374	

Το κλινικό όφελος του bevacizumab όπως μετρήθηκε από την PFS παρατηρήθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες υποομάδες ασθενών (συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος χωρίς τη νόσο, του αριθμού μεταστατικών κέντρων, πριν τη λήψη συμπληρωματικής χημειοθεραπείας και της κατάστασης υποδοχέα οιστρογόνου (ER)).

AVF3694g

Η μελέτη AVF3694g ήταν μια Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σχεδιασμένη με σκοπό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του bevacizumab 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 την τυχαιοποίηση σε αναλογία 2:1 για χορήγηση είτε χημειοθεραπείας με bevacizumab ή χημειοθεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιλογές της χημειοθεραπείας συμπεριλάμβαναν καπεσιταβίνη, ταξάνη (πακλιταξέλη προσδεδεμένη 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). Το bevacizumab 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 (bevacizumab ή εικονικό φάρμακο) κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τοξικότητας που περιορίσε τη θεραπεία, ή θάνατο. Σε τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου, οι ασθενείς που εισήλθαν στην προαιρετική φάση ανοικτής επισήμανσης θα μπορούσαν να λάβουν ανοικτής επισήμανσης bevacizumab σε συνδυασμό με ένα ευρύ φάσμα θεραπειών δεύτερης γραμμής.

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

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

Πίνακας 11: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη μελέτη AVF3694g: – Καπεσιταβίνη^α και Bevacizumab/Εικονικό Φάρμακο (Cap+bevacizumab/Pl)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^β				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Cap + Pl (n= 206)	Cap + Bevacizumab (n=409)	Cap + Pl (n= 206)	Cap + Bevacizumab (n=409)
Διάμεσο PFS (μήνες)	5,7	8,6	6,2	9,8
Σχετικός κίνδυνος (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 + Pl (n= 161)		Cap + Bevacizumab (n=325)	
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	23,6		35,4	
Τιμή p	0,0097			
Συνολική επιβίωση ^β				
Σχετικός κίνδυνος (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

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

Πραγματοποιήθηκε μια μη στρωματοποιημένη ανάλυση του 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 του PFS.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του bevacizumab ως πρώτης γραμμής θεραπεία των ασθενών με NSCLC εκ πλακώδους επιθηλίου, μελετήθηκε με προσθήκη χημειοθεραπείας με πλατίνα στις μελέτες E4599 και BO17704. Έχει αποδειχθεί όφελος ως προς το OS στη δοκιμή E4599 με μια δόση του bevacizumab των 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες. Η δοκιμή BO17704 έδειξε ότι οι δύο δόσεις του bevacizumab των 7,5 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες και 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες έδειξαν αύξηση στην PFS και στο ποσοστό ανταπόκρισης.

E4599

Η E4599 ήταν ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική δοκιμή, η οποία αξιολόγησε το bevacizumab ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου III με κακοήθη πλευριτική συλλογή) NSCLC εκτός από επικρατούσα εκ πλακώδους επιθηλίου ιστολογία.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με πλατίνα (πακλιταξέλη 200 mg/m² και carboplatin AUC=6,0 και οι δύο με ενδοφλέβια χορήγηση (ΠΚ) την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλους ή ΠΚ σε συνδυασμό με bevacizumab σε μια δόση των 15 mg/m² ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Μετά την ολοκλήρωση των 6 κύκλων χημειοθεραπείας με carboplatin-πακλιταξέλη ή με την πρόωρη διακοπή της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς στο σκέλος bevacizumab + carboplatin –πακλιταξέλη συνέχισαν να λαμβάνουν το bevacizumab 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 bevacizumab και 21,1 % (89/422) των ασθενών έλαβαν 13 ή περισσότερες δόσεις bevacizumab.

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

Πίνακας 12: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή E4599

	Σκέλος 1 Carboplatin/ Πακλιταξέλη	Σκέλος 2 Carboplatin/ Πακλιταξέλη + Bevacizumab 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	444	434
Συνολική επιβίωση		
Διάρκεια χρόνος (μήνες)	10,3	12,3
Σχετικός κίνδυνος	0,80 (p=0,003) 95 % CI (0,69, 0,93)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη		
Διάρκεια χρόνος (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 του bevacizumab στην OS αποφάνθηκε μικρότερο στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι δεν είχαν αδενοκαρκίνωμα ιστολογίας.

BO17704

Η δοκιμή BO17704 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή φάσης III του bevacizumab σε συνδυασμό με τη cisplatin και τη γεμισιταβίνη έναντι εικονικού φαρμάκου, σισπλατίνης και γεμισιταβίνης σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο (Σταδίου III με μεταστάσεις λεμφαδένων υπερκλειδίων βόθρων ή με κακοήθης πλευριτική συλλογή ή περικαρδιακή συλλογή) NSCLC εκτός από επικρατούσα ιστολογία εκ πλακωδών κυττάρων, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η PFS, τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για τη δοκιμή συμπεριέλαβαν τη διάρκεια της OS.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με πλατίνη, cisplatin 80 mg/m² ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 και γεμισιταβίνη 1250 mg/m² με ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλους (ΣΓ) ή ΣΓ σε συνδυασμό με bevacizumab σε μια δόση 7,5 ή 15 mg/kg ενδοφλέβιας έγχυσης την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Στα σκέλη που περιείχαν bevacizumab επιτράπηκε στους ασθενείς να λάβουν bevacizumab ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες ως την

εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Τα αποτελέσματα της δοκιμής δείχνουν ότι το 94 % (277/296) των κατάλληλων ασθενών για ένταξη συνέχισαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία bevacizumab στον κύκλο 7. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 62 %) συνέχισαν να λαμβάνουν ποικίλες αντικαρκινικές θεραπείες μη καθορισμένες με πρωτόκολλο, οι οποίες πιθανόν να έχουν επίπτωση στην ανάλυση της OS.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή BO17704

	Cisplatin/ Γεμισταβίνη+ εικονικό φάρμακο	Cisplatin/ Γεμισταβίνη+ Bevacizumab 7,5 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες	Cisplatin/ Γεμισταβίνη + Bevacizumab 15 mg/kg 1 φορά κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	347	345	351
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη			
Διάμεσος χρόνος (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 ^α	20,1 %	34,1 % (p< 0,0001)	30,4 % (p=0,0023)
Συνολική επιβίωση			
Διάμεσος χρόνος (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]

^α ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

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

JO25567

Η μελέτη JO25567 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, πολυκεντρική Φάσης II μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του bevacizumab που χορηγήθηκε σε συνδυασμό με erlotinib 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 Σταδίου ΙΙΒ/ΙV ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η PFS βάσει αξιολόγησης από ανεξάρτητη αρχή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν την OS, το ποσοστό ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου, την διάρκεια της ανταπόκρισης και την ασφάλεια.

Η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR προσδιορίστηκε για κάθε ασθενή πριν από τη διαλογή αυτών, και 154 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε erlotinib + bevacizumab (erlotinib 150 mg από του στόματος ημερησίως + bevacizumab [15 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες]) ή μονοθεραπεία με erlotinib (150 mg από του στόματος ημερησίως) μέχρι 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 erlotinib + bevacizumab δεν απαιτούσε τη διακοπή του άλλου φαρμάκου της υπό μελέτη θεραπείας όπως οριζόταν στο πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή JO25567

	Erlotinib N = 77[#]	Erlotinib + Bevacizumab N = 75[#]
PFS[^] Διάμεσος (μήνες)	9,7	16,0
HR (95% CI) Τιμή-p	0,54 (0,36, 0,79) 0,0015	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης Ποσοστό (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
Τιμή- p	0.4951	
Συνολική επιβίωση* Διάμεσος (μήνες)	47,4	47,0
HR (95% CI) Τιμή-p	0,81 (0,53, 1,23) 0,3267	

Συνολικά 154 ασθενείς (κατάσταση λειτουργικότητας 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 cut-off των κλινικών δεδομένων στις 30 Οκτωβρίου 2017, περίπου 59 % των ασθενών είχε πεθάνει.

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

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός καρκίνος νεφρών (mRCC)

Το bevacizumab σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο και/ή mRCC (BO17705)

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III, η οποία διεξήχθη για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του bevacizumab σε συνδυασμό με ιντερφερόνη άλφα-2α (IFN) έναντι μόνο IFN άλφα-2α ως πρώτης γραμμής θεραπεία στον προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο νεφρών. Οι 649 τυχαιοποιημένοι ασθενείς (641 έλαβαν αγωγή) είχαν φυσική κατάσταση κατά Karnofsky (KPS) ≥ 70 %, χωρίς μεταστάσεις του ΚΝΣ και επαρκή λειτουργία των οργάνων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή για πρωτοπαθές νεφρικό καρκίνωμα. Χορηγήθηκε bevacizumab 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 OS, με επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανομένης της PFS. Η προσθήκη του bevacizumab στην IFN-άλφα-2α αύξησε σημαντικά το PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί μέσω μιας ανεξάρτητης ακτινολογικής ανασκόπησης. Εντούτοις, η αύξηση του κύριου καταληκτικού σημείου της OS κατά 2 μήνες δεν ήταν σημαντική (HR 0,91). Υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 63 % IFN-εικονικό φάρμακο, 55 % bevacizumab/IFN) έλαβε μετά το τέλος της δοκιμής, ποικίλες μη καθορισμένες αντικαρκινικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίοι πιθανόν να είχαν επίπτωση στην ανάλυση της OS.

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15: Στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή BO17705

	BO17705	
	Εικονικό φάρμακο+ IFN^a	Bv^b + IFN^a
Αριθμός ασθενών	322	327
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Διάμεση (μήνες) Σχετικός κίνδυνος 95 % CI	5,4	10,2
	0,63 0,52, 0,75 (τιμή p < 0,0001)	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (%) σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο N Ποσοστό ανταπόκρισης	289 12,8 %	306 31,4 %
	(τιμή p < 0,0001)	
Συνολική επιβίωση Διάμεση (μήνες) Σχετικός κίνδυνος 95 % CI	21,3	23,3
	0,91 0,76, 1,10 (τιμή p 0,3360)	

^a Interferon άλφα-2α 9 MIU 3 φορές/εβδομάδα

^b Bevacizumab 10 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες

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, φορτίο λευκοκυττάρων, απώλεια σωματικού βάρους στους 6 μήνες πριν την έναρξη στη δοκιμή, αριθμός μεταστατικών εστιών, άθροισμα μέγιστων διαμέτρων στις βλάβες-στόχους, βαθμολογία Motzer. Η προσαρμογή αυτών των παραγόντων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του σχετικού κινδύνου στο 0,78 (95 % CI [0,63;0,96], p = 0,0219), υποδηλώνοντας μείωση κατά 22 % στον κίνδυνο θανάτου για τους ασθενείς στο σκέλος bevacizumab + 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 του bevacizumab μείωσαν τη δόση της IFN-άλφα-2α από 9 MIU σε 6 είτε σε 3 MIU τρεις φορές την εβδομάδα όπως προκαθορίστηκε στο πρωτόκολλο. Η μείωση δόσης της IFN άλφα-2α δεν έδειξε να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με bevacizumab + IFN άλφα-2α βάσει των ποσοστών του PFS χωρίς συμβάντα, όπως αποδείχθηκε από την ανάλυση υποομάδας. Οι 131 ασθενείς στο σκέλος bevacizumab + 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 στους 6, 12 και 18 μήνες PFS χωρίς συμβάντα 73, 52 και 21 % αντίστοιχα, συγκριτικά με 61, 43 και 17 % στο συνολικό ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν bevacizumab + IFN άλφα-2α.

AVF2938

Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή φάσης II η οποία διερεύνησε τη χρήση του bevacizumab 10 mg/kg σε δοσολογικό σχήμα δύο εβδομάδων με την ίδια δόση bevacizumab σε συνδυασμό με 150 mg erlotinib ημερησίως, σε ασθενείς με διαγγοκυτταρικό μεταστατικό καρκίνο νεφρών. Το σύνολο 104 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για θεραπεία σε αυτή τη δοκιμή, οι 53 με bevacizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και εικονικό φάρμακο και 51 με bevacizumab 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και erlotinib 150 mg ημερησίως. Η ανάλυση του κύριου καταληκτικού σημείου δεν έδειξε διαφορά μεταξύ του σκέλους bevacizumab + εικονικού φαρμάκου και του σκέλους bevacizumab + erlotinib (διάμεση συνολική επιβίωση 8,5 έναντι 9,9 μήνες). 7 ασθενείς σε κάθε σκέλος είχαν αντικειμενική ανταπόκριση. Η προσθήκη της erlotinib στο bevacizumab δεν είχε ως έκβαση τη βελτίωση στη Συνολική Επιβίωση (HR = 1,764, p=0,1789), τη διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης (6,7 έναντι 9,1 μήνες) ή το χρόνο έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (HR = 1,172, p = 0,5076).

AVF0890

Η δοκιμή φάσης II ήταν τυχαιοποιημένη, η οποία διεξήχθη για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του bevacizumab έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 116 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν bevacizumab 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 bevacizumab. Η συνολική αντικειμενική ανταπόκριση για τη δόση 10 mg/kg ήταν 10 %.

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

Αρχική θεραπεία καρκίνου ωοθηκών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του bevacizumab στην αρχική θεραπεία (Front-Line) των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μελετήθηκαν σε δύο μελέτες φάσης III (GOG-0218 και BO17707) όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της προσθήκης του bevacizumab σε 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 του bevacizumab 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 bevacizumab 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 1873 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ίσες αναλογίες στα ακόλουθα 3 σκέλη:

- Σκέλος CPP: 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 bevacizumab (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 bevacizumab (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 bevacizumab (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+) που 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 ιστολογικού τύπου ορώδες αδenoκαρκίνωμα (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 υπό-βέλτιστη ογκομείωση, και 26% ήταν ασθενείς Σταδίου IV.

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

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

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

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GOG-0218

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου¹			
	CPP (n = 625)	CPB15 (n = 625)	CPB15+ (n = 623)
Διάμεσο 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 ανταπόκρισης⁵			
	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 επιβίωση⁶			
	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

¹ Ανάλυση για το 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 την εξέλιξη της νόσου) με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 25^{ης} Φεβρουαρίου 2010.

² Συγκριτικά με το σκέλος ελέγχου. Στρωματοποιημένος σχετικός κίνδυνος.

³ Μονόπλευρη log-rank τιμή-p

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

⁵ Ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

⁶ Τελική ανάλυση OS πραγματοποιήθηκε όταν το 46,9% των ασθενών είχε απειβώσει.

Προκαθορισμένες αναλύσεις του PFS διεξήχθησαν, όλες με καταληκτική ημερομηνία της 29ης Σεπτεμβρίου 2009. Τα αποτελέσματα αυτών των προκαθορισμένων αναλύσεων έχουν ως εξής:

- Η καθορισμένη από το πρωτόκολλο ανάλυση του PFS όπως αυτό αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (χωρίς να εξαιρείται η εξέλιξη της νόσου με βάση το CA-125 ή η θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου[NPT]) δείχνει ένα στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, μονόπλευρη log rank τιμή-p < 0,0001) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεσο PFS 10,4 μήνες στο σκέλος CPP και 14.1 μήνες στο σκέλος CPB15+.

- Η πρωταρχική ανάλυση του PFS όπως αυτό αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (εξαιρέθηκαν οι εξελίξεις της νόσου με βάση το CA-125 ή η θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου[NPT]) δείχνει ένα στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, μονόπλευρη log-rank τιμή-p < 0,0001) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεσο PFS 12.0 μήνες στο σκέλος CPP και 18.2 μήνες στο σκέλος CPB15+.
- Η ανάλυση του PFS όπως ερμηνεύτηκε από την ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (η NPT εξαιρέθηκε) δείχνει ένα στρωματοποιημένο σχετικό κίνδυνο 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, μονόπλευρη log rank τιμή-p < 0,0001) όταν το CPB15+ συγκρίνεται με το CPP, με διάμεσο PFS 13.1 στο σκέλος CPP και 19.1 μήνες στο σκέλος CPB15+.

Η ανάλυση υποομάδων για το PFS ανάλογα με το στάδιο της νόσου και την κατάσταση της ογκομείωσης συνοψίζονται στον Πίνακα 17. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ευρωστία στην ανάλυση του 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)
Διάμεσο 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 υπό-βέλτιστη ογκομείωση ³			
	CPP (n = 253)	CPB15 (n = 256)	CPB15+ (n = 242)
Διάμεσο 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)
Διάμεσο 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)

¹ Ανάλυση για το 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 την εξέλιξη της νόσου) με δεδομένα με καταληκτική ημερομηνία της 25^{ης} Φεβρουαρίου 2010.

² Με μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

³ 3,7% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IIIB.

⁴ Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

BO17707 (ICON7)

Η BO17707 ήταν μία Φάσης III, δύο σκελών, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη που σύγκρινε την επίδραση της προσθήκης του bevacizumab στην καρβοπλατίνη και την πακλιταξέλη σε ασθενείς σταδίου I ή IIA κατά FIGO (Βαθμού 3 ή διαυγοκυτταρικού ιστολογικού τύπου μόνο, n = 142), ή σταδίου IIB - 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 3.0). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η έκδοση σταδιοποίησης κατά FIGO με ημερομηνία 1988.

Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab 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 bevacizumab (7,5 mg / kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες) για διάστημα έως και 12 μήνες (το bevacizumab 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 πλειοψηφία των ασθενών είχε επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (87,7%) που ακολουθείται από πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (6,9%) και καρκίνο των ωαγωγών (3,7%) ή ένα μείγμα και από τις τρεις προελεύσεις (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 ιστολογικού τύπου ορώδες αδενοκαρκίνωμα.

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

Η μελέτη πέτυχε τον πρωτεύοντα σκοπό της βελτίωσης του PFS. Σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) μόνο στην αρχική θεραπεία (Front-Line), οι ασθενείς που έλαβαν bevacizumab σε δόση των 7,5 mg / kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν bevacizumab για έως και 18 κύκλους είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του PFS.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Στοιχεία αποτελεσματικότητας από τη μελέτη BO17707 (ICON7)

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου		
	CP (n = 764)	CPB7,5+ (n = 764)
Διάμεσο 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
Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	0,99 [0,85, 1,15] (τιμή p = 0,8910)	

¹ Σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στην έναρξη.

² Ανάλυση PFS που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας της 30^{ης}

Νοεμβρίου 2010.

³ Τελική ανάλυση OS πραγματοποιήθηκε όταν το 46,7% των ασθενών είχε απεβιώσει, με καταληκτική ημερομηνία για τα δεδομένα τις 31 Μαρτίου 2013

Η πρωταρχική ανάλυση του 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, 2 πλευρών log-rank τιμή-p 0,0010), με διάμεσο PFS 16,0 μήνες στο σκέλος CP και 18,3 μήνες στο σκέλος CPB7,5 +.

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

Πίνακας 19: Αποτελέσματα του 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)
Διάμεσο 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 υπό-βέλτιστη ογκομείωση ³		
	CP (n = 154)	CPB7,5+ (n = 140)
Διάμεσο 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)
Διάμεσο PFS (μήνες)	10,1	13,5
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

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

² Με ή χωρίς μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.

³ 5,8% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο Σταδίου IIIB.

⁴ Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του bevacizumab 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 του bevacizumab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη που ακολουθείται από bevacizumab 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 του bevacizumab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη, που ακολουθείται από bevacizumab ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα πλατινο-ευαίσθητο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.
- Η μελέτη MO22224 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του bevacizumab 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 του bevacizumab στη θεραπεία των ασθενών με πλατινο- ευαίσθητο 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 bevacizumab, μελετήθηκε σε μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AVF4095g). Η μελέτη συνέκρινε την επίδραση της προσθήκης του bevacizumab στην χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη και συνεχίζοντας με bevacizumab 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 πλατίνη και που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία στην υποτροπιάζουσα νόσο και δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab, 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 γεμισιταβίνη (1000 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 μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας
- Καρβοπλατίνη (AUC4, Ημέρα 1) και γεμισιταβίνη (1000 mg/m² κατά τις ημέρες 1 και 8) και ταυτόχρονα το bevacizumab (15 mg / kg Ημέρα 1) κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 10 κύκλους που ακολουθείται από το bevacizumab (15 mg / kg κάθε 3 εβδομάδες) μόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η PFS που βασίζεται στην αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα αναθεωρημένα κριτήρια RECIST 1.0. Επιπλέον καταληκτικά σημεία συμπεριλάμβαναν την αντικειμενική ανταπόκριση, τη διάρκεια της ανταπόκρισης, την OS και την ασφάλεια. Μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου πραγματοποιήθηκε επίσης.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης συνοψίζονται στον Πίνακα 20.

Πίνακας 20: Στοιχεία αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF4095g

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
<i>Δεν έγιναν εξαιρέσεις για NPT</i>				
Διάμεση 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>				
Διάμεση 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	
	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)	Placebo+ C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Τιμή-p	< 0,0001		< 0,0001	
Συνολική επιβίωση				
	Placebo+ C/G (n = 242)		Bevacizumab + C/G (n = 242)	
Διάμεση OS (μήνες)	32,9		33,6	
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,952 [0,771, 1,176]			
Τιμή-p	0,6479			

Οι αναλύσεις υποπληθυσμού για το PFS που εξαρτώνται από την υποτροπή από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα συνοψίζονται στον πίνακα 21.

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

	Αξιολόγηση ερευνητή	
	Placebo + C/G (n = 242)	Bevacizumab + C/G (n = 242)
Χρόνος από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα έως την υποτροπή		
6 - 12 μήνες (n=202)		
Διάμεσο	8,0	11,9
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,41 (0,29 – 0,58)	
> 12 μήνες (n=282)		
Διάμεσο	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 μελέτη, αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του bevacizumab στη θεραπεία ασθενών με πλατινο-ευαίσθητο, 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 bevacizumab στην καρβοπλατίνη + πακλιταξέλη και τη συνέχιση του bevacizumab 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 : Carboplatin (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m² ενδοφλέβια) και ταυτόχρονη θεραπεία με bevacizumab (15 mg/kg) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους, που ακολουθείται από bevacizumab (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 πλειοψηφία των ασθενών (CP: 64,6%,CPB: 68,8%) ήταν στην ηλικιακή κατηγορία <65 ετών. Στην αρχική εκτίμηση, οι περισσότεροι 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 OS. Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η PFS. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 22.

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

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

¹ Τελική Ανάλυση

² Οι αξιολογήσεις του όγκου και οι αξιολογήσεις της ανταπόκρισης προσδιορίστηκαν από τους ερευνητές, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια GOG RECIST (Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες RECIST (έκδοση 1,1). Eur J Cancer. 2009;45:228Y247).

^a Ο 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).

^b 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.

Η μελέτη εκπλήρωσε τον κύριο στόχο της βελτίωσης της OS. Η θεραπεία με bevacizumab στα 15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη) για 6 και μέχρι 8 κύκλους, που ακολουθείται από bevacizumab μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας είχε ως αποτέλεσμα, όταν τα δεδομένα προήλθαν από eCRF, σε 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 του bevacizumab 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 μελέτη φάσης III δύο σκελών για την αξιολόγηση του bevacizumab 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 bevacizumab:

- 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 φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να παρασχεθεί ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας.
- Σκέλος CT+BV (χημειοθεραπεία συν bevacizumab):
 - Η επιλεγείσα χημειοθεραπεία συνδυάστηκε με 10 mg/kg bevacizumab ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ή 15 mg/kg bevacizumab 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 εξερίχθη 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 FIGO Στάδιο III ή Στάδιο IV. 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 ενεργειών ήταν 8,8% στο σκέλος της CT και 43,6% στο σκέλος CT + BV (κυρίως λόγω βαθμού 2-3 ανεπιθύμητων ενεργειών) 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 ενεργειών στην υποομάδα των ασθενών > 65 ετών ήταν 8,8% στο σκέλος CT και 50,0% στο σκέλος CT + BV. Τα HR για το PFS ήταν 0,47 (95% CI: 0,35, 0,62) και 0,45 (95% CI: 0,31, 0,67) για την (65 και (65 υποομάδες, αντίστοιχα. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, με δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, στα οποία περιλαμβάνονταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η OS. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 23.

Πίνακας 23: Αποτελέσματα σε σχέση με την αποτελεσματικότητα από τη μελέτη MO22224

<u>Κύριο καταληκτικό σημείο</u>		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη*		
	CT (n=182)	CT+BV (n=179)
Διάμεση διάρκεια (μήνες)	3,4	6,7
Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)	0,379 [0,296, 0,485]	
τιμή p	<0,0001	
<u>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</u>		
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% ΔΕ)	0,870 [0,678, 1,116]	
τιμή p	0,2711	

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

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

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

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

Η μελέτη εκπλήρωσε τον κύριο στόχο της βελτίωσης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS). Συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή PLD) σε συνθήκες υποτροπιάζουσας ανθεκτικής στην πλατίνα νόσου, οι ασθενείς που έλαβαν bevacizumab 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 bevacizumab 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, η 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 του bevacizumab 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, μία τυχαιοποιημένη, τεσσάρων σκελών, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη 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 (q3w), ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 1 (q3w)
- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών στην Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια στην Ημέρα 2 συν bevacizumab 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 bevacizumab 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 bevacizumab 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 bevacizumab 15 mg/kg ενδοφλέβια στην Ημέρα 1 (q3w)

Οι κατάλληλοι ασθενείς είχαν εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα, αδеноπλακώδες καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα 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 bevacizumab ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF.

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

Από τις 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 + bevacizumab), είχε πλακώδες καρκίνωμα (67,1% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 69,6% στην ομάδα της χημειοθεραπείας + bevacizumab), είχε εμμένουσα/υποτροπιάζουσα νόσο (83,6% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 82,8% στην ομάδα της χημειοθεραπείας + bevacizumab), είχε 1-2 μεταστατικές εστίες (72,0% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 76,2% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + bevacizumab), είχε διήθηση των λεμφαδένων (50,2% στην ομάδα που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία και 56,4% στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία + bevacizumab), 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 + bevacizumab).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η OS. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν την PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης. Τα αποτελέσματα από την κύρια ανάλυση και την ανάλυση παρακολούθησης παρουσιάζονται ανά θεραπεία με bevacizumab και ανά θεραπεία μελέτης στον Πίνακα 25 και τον Πίνακα 26, αντίστοιχα.

Πίνακας 25: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας στη μελέτη GOG-0240 ανά θεραπεία με Bevacizumab

	<u>Χημειοθεραπεία</u> (n=225)	Χημειοθεραπεία + <u>Bevacizumab</u> (n=227)
Κύριο καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση - κύρια ανάλυση⁶		
Διάρκεια τιμή (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		
Διάρκεια τιμή (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		
Διάρκεια 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	

¹ Εκτιμήσεις Kaplan-Meier

² Ασθενείς 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

³ 95% CI για ένα διωνυμικό δείγμα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Pearson-Clopper

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

⁵ Έλεγχος λογαριθμικής ταξινόμησης (log-rank) (στρωματοποιημένος)

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

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

⁸ Η 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 Λόγος κινδύνου (95% CI)	Συνολική επιβίωση – ανάλυση παρακολούθησης ² Λόγος κινδύνου (95% CI)
Bevacizumab έναντι μη Bevacizumab	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)
	Τοποτεκάνη +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)
Τοποτεκάνη +πακλιταξέλη έναντι σιςπλατίνης +πακλιταξέλη	Bevacizumab	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)
	Μη Bevacizumab	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)

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

² Η 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 υποομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού σε καρκίνο μαστού,

αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού, καρκίνο πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό καρκίνος) νεφρού και καρκίνωμα νεφρικής πυέλου (εξαιρείται το νεφροβλάστωμα, η νεφροβλαστωμάτωση, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, ο καρκίνος μυελώδους μοίρας νεφρών και ο ραβδοειδής όγκος του νεφρού), τον καρκίνο ωοθηκών (εξαιρείται το ραβδομυοσάρκωμα και οι όγκοι από βλαστικά κύτταρα) τον καρκίνο ωαγωγών (εξαιρείται το ραβδομυοσάρκωμα και οι όγκοι από βλαστικά κύτταρα) τον καρκίνο του περιτοναίου (εξαιρούνται βλαστώματα και σαρκώματα) και του τραχήλου της μήτρας (καρκίνος 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 εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλής κακοήθειας όταν έλαβαν θεραπεία με bevacizumab και ιρινοτεκάνη (CPT-11). Δεν είναι διαθέσιμες αρκετές πληροφορίες ώστε να προσδιοριστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του bevacizumab σε παιδιά με νεοδιαγνωσθέν γλοίωμα υψηλής κακοήθειας.

- Σε μια μελέτη ενός σκέλους (PBTC-022), 18 παιδιά με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο χωρίς διήθηση της γέφυρας γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (συμπεριλαμβανομένων 8 με γλοιοβλάστωμα [Βαθμού IV κατά WHO], 9 με αναπλαστικό αστροκύτωμα [Βαθμού III] και 1 με αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα [Βαθμού III]) έλαβαν θεραπεία με bevacizumab (10 mg/kg) με διάστημα 2 εβδομάδων και μετά με bevacizumab σε συνδυασμό με CPT-11 (125-350 mg/m²) μια φορά κάθε δύο εβδομάδες μέχρι την υποτροπή. Δεν υπήρξαν αντικειμενικές (μερικές ή πλήρεις) ακτινολογικές ανταποκρίσεις (κατά κριτήρια Macdonald). Η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριλάμβαναν αρτηριακή υπέρταση και κόπωση καθώς επίσης και ισχαιμία του ΚΝΣ με οξύ νευρολογικό έλλειμμα.
- Σε μια αναδρομική σειρά περιστατικών ενός ιδρύματος, διαδοχικά 12 παιδιά (2005 έως 2008) με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (3 με Βαθμού IV κατά WHO, 9 με Βαθμού III) έλαβαν θεραπεία με bevacizumab (10 mg/kg) και ιρινοτεκάνη (125 mg/m²) κάθε 2 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν πλήρεις ανταποκρίσεις και υπήρξαν 2 μερικές ανταποκρίσεις (κατά κριτήρια Macdonald).

Σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II (BO25041) συνολικά 121 ασθενείς ηλικίας ≥ 3 ετών έως <18 ετών με νεοδιαγνωσμένο υπερσκηνδιακό, υποσκηνδιακό, παρεγκεφαλιδικό ή μισχοειδές υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετεγχειρητική ακτινοβολία (RT) και επικουρική τεμοζολομίδη (T) με και χωρίς bevacizumab: 10 mg / kg κάθε 2 εβδομάδες IV.

Η μελέτη δεν πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της να επιδείξει σημαντική βελτίωση της EFS (όπως αξιολογήθηκε από την Κεντρική Ακτινολογική Επιτροπή Αξιολόγησης (CRRC)) όταν το bevacizumab 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 με το να αποδεικνύουν καμία βελτίωση που να σχετίζεται με την προσθήκη του bevacizumab στο σκέλος RT/T σε σύγκριση με το σκέλος RT/T μόνο.

Η προσθήκη του bevacizumab σε RT/T δεν απέδειξε 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 τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II (BO20924) συνολικά 154 ασθενείς ηλικίας ≥ 6 μηνών έως <18 ετών με νεοδιαγνωσμένο μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία (Εισαγωγική τοπική θεραπεία με IVADO/IVA±, ακολουθούμενη από συντήρηση με βινορελμπίνη και κυκλοφωσφαμίδη) με ή χωρίς bevacizumab (2,5 mg/kg/εβδομάδα) για συνολική διάρκεια θεραπείας περίπου 18 μηνών. Στο χρονικό σημείο της τελικής κύριας ανάλυσης, το κύριο 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 ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) κατά την κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση ήταν 18% (CI: 0,6%, 35,3%) μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας στους λίγους ασθενείς που είχαν αξιολογήσιμο όγκο στην έναρξη και είχαν επιβεβαιωμένη ανταπόκριση πριν λάβουν οποιαδήποτε τοπική θεραπεία: 27/75 ασθενείς (36,0%, 95% CI: 25,2%, 47,9%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας και 34/63 ασθενείς (54,0%, 95% CI: 40,9%, 66,6%) στο σκέλος bevacizumab χημειοθεραπείας. Η τελική ανάλυση για τη OS δεν έδειξε σημαντικό κλινικό όφελος από την προσθήκη του bevacizumab στη χημειοθεραπεία σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η προσθήκη του bevacizumab στην καθιερωμένη θεραπεία δεν έδειξε κλινικό όφελος στην κλινική μελέτη BO20924, σε 71 αξιολογήσιμα παιδιά (ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών) ασθενείς με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα εκ μαλακών μορίων (βλ. παράγραφο 4,2 για τις πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση).

Η επίπτωση των ΑΣ, συμπεριλαμβανομένων των ΑΣ $\geq 3^{\text{ου}}$ βαθμού και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Δεν σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που να οδηγούν σε θάνατο σε οποιοδήποτε σκέλος θεραπείας. Όλοι οι θάνατοι αποδόθηκαν σε εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη του bevacizumab στην πολυτροπική καθιερωμένη θεραπεία φάνηκε να γίνεται ανεκτή στον συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά στοιχεία για το bevacizumab από δέκα κλινικές μελέτες σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η bevacizumab χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης βασίστηκε στην ανοχή, με μία αρχική διάρκεια έγχυσης 90 λεπτών. Η φαρμακοκινητική του bevacizumab 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 IgGs 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 bevacizumab συγχωρηγείται με αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες είχαν μεγαλύτερο V_c (+ 20 %) από ότι οι γυναίκες.

Βιομετασχηματισμός

Η αξιολόγηση του μεταβολισμού του bevacizumab σε κουνέλια μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση της ^{125}I -bevacizumab 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 του bevacizumab είναι παρόμοια με της ενδογενούς ανοσοσφαιρίνης IgG δηλαδή αρχικά μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και δεν 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 (+ 17 %) απ' ό,τι οι 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 του bevacizumab 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 ειδικές ομάδες πληθυσμού

Η φαρμακοκινητική για τον πληθυσμό αναλύθηκε σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιδράσεις των δημογραφικών χαρακτηριστικών. Σε ενήλικες τα αποτελέσματα δεν κατέδειξαν σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική του bevacizumab σε σχέση με την ηλικία.

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του bevacizumab 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 φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του bevacizumab ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των παιδιατρικών και των νεαρών ενηλίκων ασθενών, όταν ομαλοποιήθηκαν σε σχέση με το σωματικό βάρος, έτεινε προς μείωση παράλληλα με τη μείωση του σωματικού βάρους. Η ηλικία δεν σχετίστηκε με τη φαρμακοκινητική του bevacizumab όταν λήφθηκε υπόψη το σωματικό βάρος.

Η φαρμακοκινητική του bevacizumab ήταν καλά χαρακτηρισμένη από το φαρμακοκινητικό μοντέλο παιδιατρικού πληθυσμού σε 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 σε bevacizumab ήταν γενικά μικρότερη σε σύγκριση με έναν τυπικό ενήλικα ασθενή στην ίδια δόση. Στη μελέτη BO25041, η έκθεση σε bevacizumab ήταν παρόμοια σε σύγκριση με ένα τυπικό ενήλικα ασθενή στην ίδια δόση. Και στις δύο μελέτες, η έκθεση στο bevacizumab 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 ανοικτούς αυξητικούς χόνδρους σε μέσες συγκεντρώσεις bevacizumab στον ορό κάτω από τις αναμενόμενες μέσες συγκεντρώσεις στον ορό στον άνθρωπο. Σε κουνέλια, καταδείχθηκε ότι η bevacizumab αναστέλλει την επούλωση τραύματος σε δόσεις χαμηλότερες της προτεινόμενης κλινικής δόσης. Οι επιδράσεις στην επούλωση τραύματος φάνηκε ότι είναι πλήρως αναστρέψιμες.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δράσης του bevacizumab.

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

Η bevacizumab 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 στην παράγραφο 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία και 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Τρεχαλόζη διυδρική
Νάτριο φωσφορικό
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 του bevacizumab εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση, όταν αραιώθηκε με διαλύματα γλυκόζης (5 %).

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

2 χρόνια (100 mg / 4 ml).
4 χρόνια (400 mg / 16 ml).

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως και 60 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C μετά την αραιώση και για περίοδο έως 7 ημερών σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου για ενέσιμα 9 mg/ml (0,9 %). Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εάν δε χρησιμοποιηθεί άμεσα, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι των 24 ωρών σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και ρυθμισμένες 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 του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την αραιώση βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

4 ml διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα (ελαστικού χλωροβουτυλίου) που περιέχει 100 mg bevacizumab.
16 ml διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα (ελαστικού χλωροβουτυλίου) που περιέχει 400 mg bevacizumab.

Συσκευασίες του 1 και των 10 φιαλιδίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το VEGZELMA θα πρέπει να προετοιμάζεται 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 VEGZELMA.

Η αναγκαία ποσότητα bevacizumab 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 bevacizumab θα πρέπει να διατηρείται εντός του εύρους 1,4 mg/ml έως 16,5 mg/ml. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η αναγκαία ποσότητα του VEGZELMA μπορεί να αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9% για ενέσιμα με συνολικό όγκο 100 ml.

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

Δεν έχουν παρατηρηθεί ασυμβατότητες μεταξύ του VEGZELMA και των σάκκων από πολυολεφίνη ή τα συστήματα έγχυσης.

Το VEGZELMA είναι μόνο για εφάπαξ χρήση, καθώς το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά. Κάθε φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váciút 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ουγγαρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

VEGZELMA 100 mg
EU/1/22/1667/001
EU/1/22/1667/003

VEGZELMA 400 mg
EU/1/22/1667/002
EU/1/22/1667/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Αυγούστου 2022
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας
CELLTRION INC.

20 Academy – ro 51 beon- gil
Yeonsu- gu
22014 Incheon
Δημοκρατία της Κορέας

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων
Millmount Healthcare Ltd.

Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ιρλανδία

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu Ulm
Γερμανία

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Sophia Antipolis
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

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

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

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

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

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VEGZELMA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
bevacizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg bevacizumab σε 4 ml πυκνού διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τρεχαλόζη διυδρική, νάτριο φωσφορικό, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 4 ml
10 φιαλίδια 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 ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1667/001 1 φιαλίδιο

EU/1/22/1667/003 10 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

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

VEGZELMA 25 mg/ml Στείρο πυκνό διάλυμα
bevacizumab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

VEGZELMA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
bevacizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg bevacizumab σε 16 ml πυκνού διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τρεχαλόζη διυδρική, νάτριο φωσφορικό, πολυσορβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 16 ml
10 φιαλίδια 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 ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C)

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 ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1667/002 1 φιαλίδιο

EU/1/22/1667/004 10 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

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

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

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

VEGZELMA 25 mg/ml Στείρο πυκνό διάλυμα
bevacizumab
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

VEGZELMA 25 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση bevacizumab

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

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

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας, 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 VEGZELMA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το VEGZELMA
3. Πώς χορηγείται το VEGZELMA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το VEGZELMA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το VEGZELMA περιέχει τη δραστική ουσία bevacizumab, το οποίο είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ένας τύπος πρωτεΐνης που συνήθως παράγεται από το ανοσοποιητικό σύστημα για να βοηθήσει στην υπεράσπιση του οργανισμού από λοιμώξεις και καρκίνο). Το bevacizumab συνδέεται εκλεκτικά με μία πρωτεΐνη που ονομάζεται ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), ο οποίος βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων 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 το bevacizumab 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 VEGZELMA είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου ή του ορθού. Το VEGZELMA θα χορηγείται σε συνδυασμό με αγωγή χημειοθεραπείας, η οποία περιέχει ένα φάρμακο φθοριοπιριμιδίνης.

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

Το VEGZELMA 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 VEGZELMA θα χορηγείται σε συνδυασμό με erlotinib.

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

Το VEGZELMA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθούς καρκίνου του περιτοναίου. Όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωθηκών, 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 ωθηκών, 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 VEGZELMA θα χορηγείται σε συνδυασμό με γεμισταβίνη και καρβοπλατίνη ή με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη.

Όταν χρησιμοποιείται για τους ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο επιθηλιακό καρκίνο των ωθηκών, 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 VEGZELMA θα χορηγείται σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, ή τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη.

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το VEGZELMA

Μην χρησιμοποιήσετε το VEGZELMA

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο bevacizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε προϊόντα της κυτταρικής σειράς θηλαστικού (Chinese Hamster ovary, 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 πάρετε το VEGZELMA:

- Είναι πιθανό ότι το VEGZELMA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου. Εάν έχετε τις συνθήκες που προκαλούν φλεγμονή μέσα στην κοιλιά (π.χ. εκκολπωματίτιδα, στομαχικά έλκη, κολίτιδα σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία), παρακαλείστε να το συζητήσετε με το γιατρό σας.
- Το VEGZELMA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης μη φυσιολογικής σύνδεσης ή διόδου μεταξύ δύο οργάνων ή αγγείων. Ο κίνδυνος εμφάνισης σύνδεσης μεταξύ του κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του εντέρου μπορεί να αυξηθεί εάν έχετε εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

- Το VEGZELMA 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, δεν θα πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο.
- Το VEGZELMA 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 VEGZELMA μπορεί να αυξήσει την επίπτωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν είναι καλά ελεγχόμενη με αντιυπερτασικά φάρμακα, παρακαλείστε να το συζητήσετε με το γιατρό σας, καθώς πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η αρτηριακή πίεση σας είναι υπό έλεγχο πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το VEGZELMA.
- Αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- Το VEGZELMA αυξάνει τον κίνδυνο να υπάρξει 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 το γιατρό σας, αφού οι θρόμβοι στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Το VEGZELMA μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου).
- Το VEGZELMA μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ιδιαίτερα του όγκου που σχετίζεται με αιμορραγία. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένειά σας τείνουν να υποφέρουν από προβλήματα αιμορραγίας ή εάν παίρνετε φάρμακα για την αραιώση του αίματος για οποιαδήποτε λόγο.
- Είναι πιθανό ότι το VEGZELMA μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μέσα ή γύρω από τον εγκέφαλό σας. Παρακαλείστε να το συζητήσετε με το γιατρό σας εάν πάσχετε από μεταστατικό καρκίνο που επηρεάζει τον εγκέφαλό σας.
- Είναι πιθανό ότι το VEGZELMA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στους πνεύμονές σας, συμπεριλαμβανομένου του βήχα και του να φτύνετε αίμα. Παρακαλείστε να συζητήσετε με το γιατρό σας εάν έχετε παρατηρήσει αυτά προηγουμένως.
- Το VEGZELMA 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 VEGZELMA μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις και μια ελάττωση του αριθμού των ουδετερόφιλων σας (ένα είδος κυττάρων του αίματος σημαντικών για την προστασία σας από τα βακτήρια).
- Είναι πιθανό ότι το VEGZELMA μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας) και/ή αντιδράσεις κατά την έγχυση (αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση του φαρμάκου). Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό και

/ ή τη νοσοκόμο εάν έχετε βιώσει στο παρελθόν προβλήματα μετά από ενέσεις, όπως ζάλη / αίσθημα λιποθυμίας, δύσπνοια, οίδημα ή εξάνθημα.

- Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με το VEGZELMA. Εάν έχετε πονοκέφαλο, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή σπασμούς, με ή χωρίς υψηλή πίεση του αίματος, παρακαλείσθε να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας

Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε το γιατρό σας, ακόμη και εάν αυτές οι παραπάνω καταστάσεις ίσχυαν για εσάς μόνο στο παρελθόν.

Πριν σας χορηγηθεί το VEGZELMA ή ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το VEGZELMA:

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

Μπορεί να σας συστηθεί να κάνετε οδοντιατρικό έλεγχο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με VEGZELMA.

Παιδιά και έφηβοι

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

Νέκρωση του οστικού ιστού (οστεονέκρωση) σε οστά εκτός της γνάθου, έχει αναφερθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, που λάμβαναν θεραπεία με bevacizumab.

Άλλα φάρμακα και VEGZELMA

Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας ή τη νοσηλεύτρια σας αν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να λάβετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.

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

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

Παρακαλείσθε να πείτε στο γιατρό σας εάν έχετε πρόσφατα λάβει ή λαμβάνετε ακτινοθεραπεία.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος. Το VEGZELMA μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας, καθώς μπορεί να σταματήσει το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Πρέπει να ενημερωθείτε από τον γιατρό σας για τη χρήση αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VEGZELMA και για 6 μήνες τουλάχιστον μετά την τελευταία δόση του VEGZELMA.

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

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

Το VEGZELMA μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε το γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

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

Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα από τα συστατικά του VEGZELMA

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

3. Πώς να χορηγείται το VEGZELMA

Δόση και συχνότητα χορήγησης

Η αναγκαία δόση VEGZELMA εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος και το είδος του καρκίνου για θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ή 15 mg ανά χιλιόγραμμο σωματικού σας βάρους. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την κατάλληλη δόση VEGZELMA. Θα λαμβάνετε θεραπεία με VEGZELMA 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 VEGZELMA αποτύχει στην αναστολή της ανάπτυξης του όγκου σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Τρόπος και οδός χορήγησης

Το VEGZELMA είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Ανάλογα με τη δόση που συνταγογραφήθηκε για εσάς, μέρος ή όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου VEGZELMA θα αραιωθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου πριν από τη χρήση. Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το αραιωμένο διάλυμα VEGZELMA 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 σε διάστημα 60 λεπτών. Οι μεταγενέστερες εγχύσεις μπορεί να σας δοθούν σε διάστημα 30 λεπτών.

Η χορήγηση του VEGZELMA θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά:

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

Η χορήγηση του VEGZELMA θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα εάν εμφανίσετε:

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

- μια μη φυσιολογική σωληνοειδής σύνδεση ή πόρος 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 το γιατρό σας,
- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα,
- θρόμβο αίματος στις αρτηρίες σας,
- θρόμβο αίματος στα αιμοφόρα αγγεία του πνεύμονά σας,
- κάποια σοβαρή αιμορραγία.

Εάν δοθεί μεγαλύτερη δόση VEGZELMA από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε μία δόση VEGZELMA

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

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με VEGZELMA

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

Αλλεργικές αντιδράσεις

Εάν έχετε αλλεργική αντίδραση, πείτε το άμεσα στο γιατρό σας ή σε μέλος του ιατρικού προσωπικού. Τα σημεία μπορεί να συμπεριλαμβάνουν: δυσκολία στην αναπνοή ή πόνο στο στήθος. Μπορεί επίσης να έχετε κοκκινίλα ή έξαψη του δέρματος ή εξάνθημα, ανατριχίλα και ρίγη, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) ή τάση για έμεση (έμετος), πρήξιμο, ζάλη, γρήγορος καρδιακός παλμός και απώλεια αισθήσεων.

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 περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους), συμπεριλαμβάνουν:

- υψηλή αρτηριακή πίεση,
- αίσθημα μουδιάσματος ή τρεμούλιασμα στα χέρια και τα πόδια

- μειωμένος αριθμός κυττάρων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων τα οποία προστατεύουν από λοιμώξεις (πιθανόν να συνοδεύεται με πυρετό) και κυττάρων που βοηθούν την 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 μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους), συμπεριλαμβάνουν:

- διάτρηση του εντέρου,
- αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στους πνεύμονες σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα,
- απόφραξη των αρτηριών από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των φλεβών από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων από έναν θρόμβο αίματος,
- απόφραξη των φλεβών στα πόδια από έναν θρόμβο αίματος,
- καρδιακή ανεπάρκεια,
- προβλήματα στην επούλωση τραύματος μετά από χειρουργική επέμβαση
- ερυθρότητα, απολέπιση, ευαισθησία, πόνο ή φουσκάλες στα δάχτυλα ή τα πόδια
- μειωμένο αριθμό ερυθροκυττάρων στο αίμα,
- έλλειψη ενέργειας,
- στομαχικές και εντερικές διαταραχές
- μυϊκός πόνος και πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκή αδυναμία
- ξηροστομία σε συνδυασμό με δίψα και/ή μειωμένα ή σκουρόχρωμα ούρα,
- φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του εντέρου, των πνευμόνων και των διόδων αέρα, της αναπαραγωγής, και του ουροποιητικού συστήματος
- πληγές στο στόμα και στο σωλήνα από το στόμα στο στομάχι, το οποίο μπορεί να είναι επώδυνο και να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση
- άλγος, συμπεριλαμβανομένου πονοκεφάλου, της οσφυαλγίας και του πόνου στην πύελο και τις περιοχές του πρωκτού,
- εντοπισμένη συγκέντρωση πύου,
- λοίμωξη και ιδιαίτερα λοίμωξη στο αίμα ή στην ουροδόχο κύστη,
- μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο ή εγκεφαλικό,
- υπνηλία,
- αιμορραγία από τη μύτη,
- αύξηση του καρδιακού ρυθμού (σφυγμός),
- απόφραξη εντέρου,
- μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ούρων (πρωτεΐνη στα ούρα),
- δύσπνοια ή χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα,
- λοιμώξεις του δέρματος ή των βαθύτερων στιβάδων κάτω από το δέρμα,
- συρίγγιο: μη φυσιολογική σωληνοειδής σύνδεση μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος, μεταξύ κόλπου ή άλλων ιστών που συνήθως δεν είναι συνδεδεμένοι, συμπεριλαμβανομένων συνδέσεων μεταξύ του κόλπου και του εντέρου σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας,
- αλλεργικές αντιδράσεις (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα του προσώπου, εξάνθημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλό οξυγόνο στο αίμα σας, πόνο στο στήθος, ή ναυτία /έμετο).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι **σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 1000 ανθρώπους), συμπεριλαμβάνουν:

- ξαφνική, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, πρήξιμο, ζάλη, γρήγορο καρδιακό παλμό, ιδρώτα και απώλεια αισθήσεων (αναφυλακτική καταπληξία).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες **άγνωστης** συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα) περιλαμβάνουν:

- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερα στρώματα κάτω από το δέρμα, ειδικά αν είχατε τρύπες στο τοίχωμα του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος,
- 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), πονοκέφαλος, σύγχυση, και διαταραχές στην όραση (Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας ή PRES),
- συμπτώματα που υποδηλώνουν αλλαγές στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου (πονοκέφαλοι, 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 στο 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 τρύπα στο τοίχωμα του χόνδρου που χωρίζει τα ρουθούνια της μύτης,
- μια τρύπα στο στομάχι ή στο έντερο,
- μια ανοιχτή πληγή ή τρύπα στο τοίχωμα του στομάχου ή του λεπτού εντέρου (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, τυμπανισμό, μαύρα σαν πίσσα κόπρανα ή αίμα στα κόπρανα ή αίμα στον 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 (βλέπε τις παραγράφους κάτω από τη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω συστάσεις)
- τρύπα στη χοληδόχο κύστη (συμπτώματα και σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, πυρετό, 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 περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους), οι οποίες δεν ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβάνουν:

- 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 μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους), οι οποίες δεν ήταν σοβαρές, συμπεριλαμβάνουν:

- μεταβολές στη φωνή και βραχνάδα.

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

- θρόμβους αίματος στις αρτηρίες που μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή,
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων στο αίμα, και των κυττάρων που βοηθούν την πήξη του αίματος,
- διάρροια,
- ασθένεια,
- πονοκέφαλος,
- κόπωση,

- υψηλή πίεση του αίματος.

Το VEGZELMA μπορεί επίσης να προκαλέσει μεταβολές στους εργαστηριακούς ελέγχους που διεξάγονται από το 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), αύξηση της κρεατινίνης ορού (μια πρωτεΐνη που μετράται από την εξέταση αίματος για να προσδιοριστεί πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας), μειωμένη αιμοσφαιρίνη (βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο), τα οποία πιθανόν να είναι σοβαρά.

Πόνος στο στόμα, τα δόντια και / ή 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 της οστικής βλάβης στη γνάθο (οστεονέκρωση). Ενημερώστε το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (γυναίκες που έχουν έμμηνο ρύση) μπορεί να παρατηρήσουν τις περιόδους τους να μην είναι τακτικές ή να μην εκδηλώνονται και μπορεί να παρουσιάσουν μειωμένη γονιμότητα. Εάν σκέφτεστε να αποκτήσετε παιδιά θα πρέπει να το συζητήσετε με το γιατρό σας πριν την έναρξη της θεραπείας σας.

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

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή 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 VEGZELMA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος 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 ΛΗΞΗ. 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 δε χρησιμοποιηθούν αμέσως, η ευθύνη για τους χρόνους και τις συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση ανήκει στο χρήστη και, κανονικά, ο χρόνος δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν τα διαλύματα προς έγχυση έχουν παρασκευασθεί σε άσηπτο περιβάλλον. Όταν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε άσηπτο περιβάλλον, το VEGZELMA είναι σταθερό για 60 ημέρες στους 2°C έως 8°C και για επιπλέον 7 ημέρες σε θερμοκρασία 2°C έως 30°C.

Να μην χρησιμοποιείτε το VEGZELMA, εφόσον παρατηρήσετε τυχόν ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν 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 δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το VEGZELMA

- Η δραστική ουσία είναι το bevacizumab. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg bevacizumab, το οποίο αντιστοιχεί σε 1,4 έως 16,5 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται. Κάθε 4 ml φιαλιδίου περιέχει 100 mg bevacizumab, το οποίο αντιστοιχεί σε 1,4 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται. Κάθε 16 ml φιαλιδίου περιέχει 400 mg bevacizumab, το οποίο αντιστοιχεί σε 16,5 mg/ml, εφόσον αραιώνεται όπως συνιστάται.
- Τα άλλα συστατικά είναι τριαλόξη διυδρική, νάτριο φωσφορικό, πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του VEGZELMA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το VEGZELMA είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως ανοικτού καφέ χρώματος υγρό σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα από ελαστικό. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg bevacizumab σε 4 ml διαλύματος ή 400 mg bevacizumab σε 16 ml διαλύματος. Κάθε συσκευασία VEGZELMA περιέχει 1 φιαλίδιο ή 10 φιαλίδια.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ουγγαρία

Παρασκευαστής

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Ιρλανδία

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu Ulm
Γερμανία

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles
06410, Sophia Antipolis
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE
SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

PharmaKERN Portugal - Produtos Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft. Sími:
+36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L. Tel: +39
0247927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Puh/Tel: +36 1 231 0493

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

United Kingdom (Northern Ireland)
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

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

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το bevacizumab, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Οι αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδούς τύπου αντιδράσεις περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ κάτω από τις «Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση». Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την αναφυλακτική καταπληξία από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης μιας στενής χρονικής συσχέτισης, μιας θετικής δοκιμασίας παύσης της πρόκλησης και/ή εκ νέου πρόκλησης και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ του bevacizumab και της αναφυλακτικής καταπληξίας έχει τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το bevacizumab, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) bevacizumab παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.