

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβασιζουμάμπης*.

Κάθε φιαλίδιο 4 ml περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.

Κάθε φιαλίδιο 16 ml περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.

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

*Η μπεβασιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παράγεται με τεχνολογία DNA σε κύτταρα ωθήκης κινεζικού κρικητού (Chinese Hamster).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο των 4 ml περιέχει 3,0 mg νατρίου.

Κάθε φιαλίδιο των 16 ml περιέχει 12,1 mg νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

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

Το Ziraben σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα ενδείκνυται για τη θεραπεία

πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μη χειρουργήσιμο, προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα εκτός από επικρατούσα ιστολογία εκ πλακώδους επιθηλίου.

Το Zirabev σε συνδυασμό με ερλοτινίμη ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με μη χειρουργήσιμο προχωρημένο, μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του Υποδοχέα του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (EGFR) (βλ. παράγραφο 5.1).

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

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

Το Zirabev σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, τοποτεκάνη ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων 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 μπεβασιζουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Zirabev 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 ενηλίκων ασθενών με εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνωμα του τραχήλου (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Zirabev 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 Zirabev, που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση, είναι είτε 5 mg/kg είτε 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5 mg/kg ή 15 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

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

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

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

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

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

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

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

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

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

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

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

Ο έλεγχος για μετάλλαξη EGFR θα πρέπει να διενεργείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό Ziraben και ερλοτινίμης. Είναι σημαντικό να επιλέγεται μια κατάλληλη επικυρωμένη μέθοδος ώστε να αποφεύγονται ψευδώς αρνητικοί ή ψευδώς θετικοί προσδιορισμοί.

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

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας με Ziraben σε συνδυασμό με ερλοτινίμη έως την εξέλιξη της νόσου.

Για τη δοσολογία και τη μέθοδο χορήγησης της ερλοτινίμης, ανατρέξτε στις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης της ερλοτινίμης.

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός νεφροκυτταρικός καρκίνος (metastatic renal cell cancer, mRCC)

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

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

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

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

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

Θεραπεία της ευαίσθητης στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου: Το Ziraben χορηγείται είτε σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και γεμισταβίνη 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

χορήγηση του Ziraben ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Η συνιστώμενη δόση του Ziraben είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση.

Θεραπεία της ανθεκτικής στην πλατίνα υποτροπιάζουσας νόσου: Το Ziraben χορηγείται σε συνδυασμό με έναν από τους ακόλουθους παράγοντες - πακλιταξέλη, τοποτεκάνη (χορηγούμενη εβδομαδιαίως) ή πεγκυλιωμένη λιποσωμική δοξορουβικίνη. Η συνιστώμενη δόση του Ziraben είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση. Όταν το Ziraben χορηγείται σε συνδυασμό με τοποτεκάνη (χορηγούμενη στις ημέρες 1-5, κάθε 3 εβδομάδες), η συνιστώμενη δόση του Ziraben 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 Ziraben χορηγείται σε συνδυασμό με ένα από τα ακόλουθα χημειοθεραπευτικά σχήματα: πακλιταξέλη και σισπλατίνη ή πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

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

Συνιστάται να συνεχίζεται η θεραπεία έως την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 5.1).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 .

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

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της μεβασιζουμάμπης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις της θεραπείας των καρκίνων του παχέος εντέρου, του ορθού, του μαστού, του πνεύμονα, των ωοθηκών, των σαλπίγγων, του περιτοναίου, του τραχήλου και του νεφρού.

Τρόπος χορήγησης

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

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

Δεν συνιστάται η μείωση της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Εφόσον ενδείκνυται, η θεραπεία

θα πρέπει είτε να διακοπεί οριστικά είτε να ανασταλεί προσωρινά, σύμφωνα με όσα περιγράφονται στην παράγραφο 4.4.

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

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6. Οι εγχύσεις του Ziraben δεν θα πρέπει να χορηγούνται ή να αναμειγνύονται με διαλύματα γλυκόζης. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος θα πρέπει να καταγράφονται (ή να δηλώνονται) με σαφήνεια στον φάκελο του ασθενούς.

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

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα και της χοληδόχου κύστης, όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Η διαδικασία ενδοκοιλιακής φλεγμονής μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, επομένως, η θεραπεία αυτών των ασθενών θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Η προηγηθείσα ακτινοβολία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

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

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση συριγγίων, όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη. Το Ziraben πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς με τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο ή οποιοδήποτε συρίγγιο Βαθμού 4 [Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α. (US National Cancer

Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE έκδοση 3)]. Περιορισμένες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με τη συνεχή χρήση της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με άλλα συρίγγια.

Σε περιστατικά εσωτερικού συρίγγιου που δεν εκδηλώνεται στον γαστρεντερικό σωλήνα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Zirabev.

Επιπλοκές επούλωσης τραύματος (βλ. παράγραφο 4.8)

Η μπεβασιζουμάμπη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη διαδικασία επούλωσης τραύματος. Έχουν αναφερθεί σοβαρές επιπλοκές επούλωσης τραύματος, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών αναστόμωσης, με θανατηφόρα έκβαση. Η θεραπεία 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 εκλεκτική χειρουργική επέμβαση.

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

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

Στις περισσότερες περιπτώσεις, σε ασθενείς που ανέπτυξαν υπέρταση ο έλεγχος επιτεύχθηκε επαρκώς με τη κατάλληλη χρήση τυπικής αντιυπερτασικής αγωγής. Η χρήση διουρητικών για την αντιμετώπιση της υπέρτασης δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση τη σισπλατίνη. Το Zirabev θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα, εφόσον η ιατρικά σημαντική υπέρταση δε μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή ή αν ο ασθενής εμφανίσει υπερτασική κρίση ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

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

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

Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη οι οποίοι ανέπτυξαν σημεία και συμπτώματα τα οποία είναι συμβατά με το σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES), μία σπάνια νευρολογικής 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 απεικονιστική επιβεβαίωση, κατά προτίμηση με 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 Zirabev. Δεν είναι γνωστή η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με μεβασιζουμάμπη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως αναπτύξει PRES.

Πρωτεϊνουρία (βλ. παράγραφο 4.8)

Οι ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση πρωτεϊνουρίας, όταν βρίσκονται υπό θεραπεία με μεβασιζουμάμπη. Υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η πρωτεϊνουρία όλων των βαθμών (Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α. [NCI-CTCAE έκδοση 3]) μπορεί να σχετίζεται με τη δόση. Συνιστάται παρακολούθηση της πρωτεϊνουρίας με ανάλυση ούρων με δοκιμαστική ταινία πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 (νεφρωσικό σύνδρομο) παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με μεβασιζουμάμπη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται μόνιμα σε ασθενείς που εμφανίζουν νεφρωσικό σύνδρομο (NCI-CTCAE έκδοση 3).

Αρτηριακή θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

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

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μεβασιζουμάμπη 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 το Zirabev.

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

Φλεβική θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

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

Αιμορραγία

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

Οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για μεταστάσεις του ΚΝΣ συνήθως ήταν αποκλεισμένοι από τις κλινικές δοκιμές με μεβασιζουμάμπη, με βάση διαδικασίες απεικόνισης ή σημεία και συμπτώματα. Επομένως, ο ενδεχόμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ΚΝΣ σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει αξιολογηθεί προοπτικά σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (βλ.

παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα αιμορραγίας του ΚΝΣ και η θεραπεία με Zirabev θα πρέπει να διακόπτεται σε περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας.

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

Πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση

Οι ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που έλαβαν μεβασιζουμάμπη 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 Zirabev.

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

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

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

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

Ουδετεροπενία και λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8)

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

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

Οι ασθενείς πιθανόν να βρίσκονται σε κίνδυνο να εκδηλώσουν αντιδράσεις κατά την έγχυση/υπερευαισθησίας. Συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη χορήγηση της μεβασιζουμάμπης, 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 ιατρικές θεραπείες. Η συστηματική χορήγηση προληπτικής αγωγής δεν απαιτείται.

Οστεονέκρωση της γνάθου (βλ. παράγραφο 4.8)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου σε ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, η πλειονότητα των οποίων είχαν λάβει προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με ενδοφλέβια διφωσφονικά, για τα οποία η οστεονέκρωση της γνάθου αποτελεί προσδιορισμένο παράγοντα κινδύνου. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν το Ziraben 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 Ziraben. 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 Ziraben δεν είναι διαμορφωμένη για ενδοϋαλοειδική χρήση.

Οφθαλμικές διαταραχές

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

Συστηματικές επιδράσεις μετά από ενδοϋαλοειδική χρήση

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

Ωοθηκική ανεπάρκεια/γονιμότητα

Η μπεβασιζουμάμπη 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 Ziraben.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,0 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 4 ml, που ισοδυναμεί με 0,15% της μέγιστης συνιστώμενης από τον ΠΟΥ ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 12,1 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 16 ml, που ισοδυναμεί με 0,61% της μέγιστης συνιστώμενης από τον ΠΟΥ ημερήσιας πρόσληψης (RDI) 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση αντινεοπλασματικών παραγόντων στη φαρμακοκινητική της μεβεσιζουμάμπης

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

Επίδραση της μεβεσιζουμάμπης στη φαρμακοκινητική άλλων αντινεοπλασματικών παραγόντων

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

Συνδυασμός μεβεσιζουμάμπης και μηλικής σουνιτινίμης

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

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

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

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

Ακτινοθεραπεία

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

Μονοκλωνικά αντισώματα EGFR σε συνδυασμό με σχήματα χημειοθεραπείας με μεβεσιζουμάμπη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα του EGFR δεν θα πρέπει να χορηγούνται για τη θεραπεία του mCRC σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία που περιέχει μεβεσιζουμάμπη. 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 πανιτουμουμάμπης και κετουξιμάμπης, αντίστοιχα, σε συνδυασμό με μεβεσιζουμάμπη και χημειοθεραπεία σχετίζεται με ελαττωμένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και/ή συνολική επιβίωση (OS) και με αυξημένη τοξικότητα συγκριτικά με μεβεσιζουμάμπη

μαζί με χημειοθεραπεία μόνο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μπεβασιζουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί υπνηλία και συγκοπή με τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης (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 συμβουλευτούν να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα μέχρι να εξαλειφθούν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν:

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

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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

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

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

- συγκριτικών επιπτώσεων που σημειώθηκαν μεταξύ των σκελών των κλινικών 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 αντιδράσεις Βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE,
- μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας,
- αυθόρμητων αναφορών,
- επιδημιολογικών\μη παρεμβατικών μελετών ή μελετών παρατήρησης,
- ή μέσω αξιολόγησης επιμέρους αναφορών περιστατικών.

Ο Πίνακας 2 παρέχει τη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σοβαρές ενέργειες ορίζονται ως τα ανεπιθύμητα συμβάντα 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 ενέργειες που θεωρούνται από τον ΚΑΚ ότι είναι κλινικά σημαντικές ή σοβαρές.

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

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

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

Ορισμένες από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνά με τη χημειοθεραπεία. Εντούτοις, η μπεβασιζουμάμπη ενδέχεται να επιδεινώσει αυτές τις αντιδράσεις όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθισίας με πεγκυλιωμένη λιποσωμική

δοξορουβικίνη ή καπεσιταβίνη, περιφερική αισθητική νευροπάθεια με πακλιταξέλη ή οξαλιπλατίνη, διαταραχές των ονύχων ή αλωπεκία με πακλιταξέλη και παρονυχία με ερλοτινίμη.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά συχνότητα

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

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

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

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

^β Όροι που αντιπροσωπεύουν ομαδοποιημένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφουν μια ιατρική έννοια αντί για μια μεμονωμένη κατάσταση ή προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες). Αυτή η ομάδα των ιατρικών όρων μπορεί να περιλαμβάνει την ίδια υποκείμενη παθοφυσιολογία (π.χ. οι αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβάνουν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο 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 ενέργειες».

^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	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Σήψη, Κυτταρίτιδα, Απόστημα ^{α,β} , Λοίμωξη, Ουρολοίμωξη				Νεκρωτική περιτονίτιδα ^γ
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία, Λευκοπενία, Ουδετεροπενία ^α , Θρομβοπενία	Αναιμία, Λεμφοπενία				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Υπερευαισθησία, Αντιδράσεις κατά την έγχυση ^{α,β,γ}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Αφυδάτωση, Υπονατριάμια				
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 ή ταχυκαρδία				
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση ^{α,β}	Αρτηριακή θρομβοεμβολή ^{α,β} , Αιμορραγία ^{α,β} , Θρομβοεμβολή (φλεβική) ^{α,β} , Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση				Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί, Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια ^{β,γ}
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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία, Έμετος, Κοιλιακό άλγος	Διάρρηση του εντέρου, Ειλεός, Εντερική απόφραξη, Ορθοκολπικά συρίγγια ^{γ,δ} , Γαστρεντερική ή διαταραχή, Στοματίτιδα, Πρωκταλγία				Γαστρεντερική ή διάρρηση ^{α,β} , Γαστρεντερικό έλκος ^γ , Αιμορραγία του ορθού
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						Διάρρηση της χοληδόχου κύστης ^{β,γ}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Επιλοκές επούλωσης τραυμάτων ^{α,β} , Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας				
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Συρίγγια ^{α,β} , Μυαλγία, Αρθραλγία, Μυϊκή αδυναμία, Οσφυαλγία				Οστεονέκρωση της γνάθου ^{β,γ}
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία ^{α,β}				
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Πνευλικό άλγος				Ωοθηκική ανεπάρκεια ^{α,β}
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 Βαθμού 3-5 κατά NCI-CTCAE. Ο Πίνακας 2 περιλαμβάνει επίσης τις ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται από τον ΚΑΚ ότι είναι κλινικά σημαντικές ή σοβαρές. Αυτές οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες 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 ενέργειες που παρατηρήθηκαν μόνο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, ως εκ τούτου, η συχνότητα και ο βαθμός κατά NCI-CTCAE δεν είναι γνωστά. Αυτές οι κλινικά σημαντικές 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 αντί για μια μεμονωμένη κατάσταση ή προτιμώμενο όρο κατά MedDRA (Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες). Αυτή η ομάδα των ιατρικών όρων μπορεί να περιλαμβάνει την ίδια υποκείμενη παθοφυσιολογία (π.χ. οι αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβάνουν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και άλλες αρτηριακές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις).

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

^γ Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στον Πίνακα 3 «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου».

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

Περιγραφή επιλεγμένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί διατρήσεις του γαστρεντερικού σωλήνα με επίπτωση μικρότερη του 1% σε ασθενείς με μη πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε ποσοστό μέχρι 1,3% σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ποσοστό μέχρι 2,0% σε ασθενείς με μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνο ή σε ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, και σε ποσοστό μέχρι 2,7% (συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συριγγίου και του αποστήματος) σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο. Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (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 βαρύτητα, κυμαινόμενη από τη διαπίστωση παρουσίας ελεύθερου αέρα στην απλή ακτινογραφία κοιλίας, η οποία υποχώρησε χωρίς θεραπεία, έως τη διάτρηση του εντέρου με κοιλιακό απόστημα και θανατηφόρο έκβαση. Σε ορισμένα περιστατικά, ήταν παρούσα υποκείμενη ενδοκοιλιακή φλεγμονή, από γαστρικό έλκος, νέκρωση όγκου, εκκολπωματίτιδα ή από κολίτιδα σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία.

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

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

Εντεροκολπικά συρίγγια στη μελέτη GOG-0240

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

εμφανίσουν, επίσης, εντερικές αποφράξεις και να χρήζουν χειρουργικής παρέμβασης, καθώς και της εκτροπής των στομίων.

Μη γαστρεντερικά συρίγγια (βλ. παράγραφο 4.4)

Η χρήση της μπεβασιζουμάμπης έχει συσχετιστεί με σοβαρά περιστατικά συριγγίων, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων που είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο.

Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας (GOG-0240), το 1,8% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη και το 1,4% των ασθενών ελέγχου αναφέρθηκε ότι έχει μη εντερο-κολπικά ή κυστικά συρίγγια ή συρίγγια στη γυναικεία γεννητική οδό.

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

Αναφέρθηκαν αντιδράσεις σε ποικίλα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας που κυμάνθηκαν από μια εβδομάδα έως μεγαλύτερα του 1 έτους από την έναρξη της μπεβασιζουμάμπης, με τις περισσότερες αντιδράσεις να εκδηλώνονται εντός των πρώτων 6 μηνών θεραπείας.

Επούλωση τραύματος (βλ. παράγραφο 4.4)

Με βάση τη δυνητική ανεπιθύμητη επίδραση της μπεβασιζουμάμπης 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 δοκιμές για μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού, δεν εμφανίστηκε αυξημένος κίνδυνος για μετεγχειρητική αιμορραγία ή επιπλοκές επούλωσης τραύματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση 28-60 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας με μπεβασιζουμάμπη. Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μετεγχειρητικής αιμορραγίας ή επιπλοκών επούλωσης τραύματος εντός 60 ημερών μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση, εάν ο ασθενής λάμβανε θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης. Η επίπτωση κυμαινόταν μεταξύ 10% (4/40) και 20% (3/15).

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

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

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 της μπεβασιζουμάμπης συγκριτικά με 0,1% των ασθενών στο σκέλος ελέγχου (NCI-CTCAE έκδοση 3).

Υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

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

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

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

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχουν γίνει σπάνια αναφορές για ασθενείς υπό θεραπεία με μεβεσισζουμάμνη οι οποίοι εκδήλωσαν 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 φλοιώδη τύφλωση, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η κλινική εικόνα του PRES είναι συνήθως μη ειδική και, επομένως, η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση με απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση MRI.

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

Στις κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί 8 περιστατικά με PRES. Δύο από τα οκτώ περιστατικά δεν είχαν 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 μεβεσισζουμάμνη.

Η πρωτεϊνουρία, κυμαινόταν σε βαρύτητα από κλινικά ασυμπτωματικά, παροδικά, ίχνη πρωτεϊνουρίας έως νεφρωσικό σύνδρομο, και εμφανίστηκε κατά μεγάλη πλειονότητα ως πρωτεϊνουρία Βαθμού 1 (NCI-CTCAE έκδοση 3). Πρωτεϊνουρία Βαθμού 3 αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 10,9% των ασθενών υπό θεραπεία. Πρωτεϊνουρία Βαθμού 4 παρατηρήθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία. Ο έλεγχος για πρωτεϊνουρία συνιστάται πριν την έναρξη της θεραπείας με το Zirabev. Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές, τα επίπεδα της πρωτεΐνης ούρων σε τιμές ≥ 2 g/24 ώρες προκάλεσε την προσωρινή διακοπή της μεβεσισζουμάμνης, μέχρι την επαναφορά των τιμών σε < 2 g/24 ώρες.

Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

Σε κλινικές μελέτες για όλες τις ενδείξεις, η συνολική επίπτωση για αντιδράσεις αιμορραγίας,

Βαθμού 3-5 κατά NCICTCAE έκδοση 3, κυμάνθηκε από 0,4% έως 6,9% στους ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, συγκριτικά με έως 4,5% στους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου υπό χημειοθεραπεία.

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

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

Σχετιζόμενη με τον όγκο αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)

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

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

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

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

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

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

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

Θρομβοεμβολή (βλ. παράγραφο 4.4)

Αρτηριακή θρομβοεμβολή

Παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπη, συγκριτικά με έως 2,1% στα σκέλη ελέγχου της χημειοθεραπείας. Αναφέρθηκε θανατηφόρα έκβαση σε ποσοστό 0,8% των ασθενών που λάμβαναν μπεβασιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Αναφέρθηκαν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (συμπεριλαμβανομένων παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων) σε ποσοστό έως 2,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με ποσοστό έως 0,5% των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρθηκε σε ποσοστό έως 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συγκριτικά με το ποσοστό έως 0,7% των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

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

Φλεβική θρομβοεμβολή

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

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

Έχουν αναφερθεί φλεβικές θρομβοεμβολικές αντιδράσεις Βαθμού 3-5 (NCI-CTCAE έκδοση 3) σε ποσοστό έως 7,8% των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία και μπεβασιζουμάμπη, συγκριτικά με έως 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 Βαθμού 3-5 σε έως και 15,6% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και σισπλατίνη συγκριτικά με έως και 7,0% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με πακλιταξέλη και σισπλατίνη.

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

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF)

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

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

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

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

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

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

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

Λοιμώξεις

Από μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με εμμένοντα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου (μελέτη GOG-0240), έχουν αναφερθεί λοιμώξεις Βαθμού 3-5 σε έως και 24% των

ασθενών που έλαβε θεραπεία με μεβεσισουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη συγκριτικά με έως και 13% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με πακλιταξέλη και τοποτεκάνη.

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

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

Παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα

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

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

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού (που κυμαίνονται μεταξύ 1,5-1,9 φορές το επίπεδο κατά την έναρξη), τόσο με όσο και χωρίς πρωτεϊνουρία, συσχετίζονται με τη χρήση της μεβεσισουμάμπης. Η παρατηρούμενη αύξηση της κρεατινίνης ορού δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση κλινικών εκδηλώσεων νεφρικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με μεβεσισουμάμπη.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, η ηλικία > 65 ετών συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβοεμβολικών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ), παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων (ΠΙΕ) και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ΕΜ). Άλλες αντιδράσεις με υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς άνω των 65 ετών ήταν λευκοπενία Βαθμού 3-4 και θρομβοπενία (NCI-CTCAE έκδοσης 3) και όλων των βαθμών ουδετεροπενία, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία και κόπωση, συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας ≤ 65 ετών, κατά την θεραπεία με μεβεσισουμάμπη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 Θρομβοεμβολή). Σε μία κλινική μελέτη, η επίπτωση της υπέρτασης Βαθμού ≥ 3 ήταν διπλάσια σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών σε σχέση με τη νεότερη ηλικιακή ομάδα (< 65 ετών). Σε μια μελέτη ασθενών με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζον καρκίνο των ωοθηκών, η αλωπεκία, η φλεγμονή βλεννογόνου, η περιφερική αισθητική νευροπάθεια, η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αναφέρθηκαν επίσης και εμφανίστηκαν σε ποσοστό με ποσοστό τουλάχιστον 5% υψηλότερο στο σκέλος CT + BV για ασθενείς που έλαβαν μεβεσισουμάμπη και ήταν ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μεβεσισουμάμπη ηλικίας < 65 ετών.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Στη μελέτη BO25041 της μεβασιζουμάμπης που προστέθηκε στη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (RT) με ταυτόχρονη και επικουρική τεμοζολομίδη σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν 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 μεβασιζουμάμπη.

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

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

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Αντιδράσεις (συχνότητα*)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Νεκρωτική περιτονίτιδα, συνήθως δευτεροπαθής σε επιπλοκές επούλωσης τραύματος, διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα ή σχηματισμός συριγγίου (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις κατά την έγχυση (δεν είναι γνωστή), με τις παρακάτω πιθανές συνοδές εκδηλώσεις: δύσπνοια/δυσκολία στην αναπνοή, εξάψεις/ερυθρότητα/εξάνθημα, υπόταση ή υπέρταση, αποκορεσμός οξυγόνου, θωρακικό άλγος, ρίγη και ναυτία/έμετος (βλ. επίσης παραπάνω παράγραφο 4.4 και Αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αντιδράσεις κατά την έγχυση)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια (πολύ σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και Υπέρταση στην παράγραφο 4.8) Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES), (σπάνια) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	Νεφρική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η οποία μπορεί να εκδηλώνεται κλινικά ως πρωτεϊνουρία (μη γνωστή) με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση σουνιτινίμπης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την πρωτεϊνουρία βλ. παράγραφο 4.4 και Πρωτεϊνουρία στην παράγραφο 4.8.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Διάτρηση ρινικού διαφράγματος (μη γνωστή) Πνευμονική υπέρταση (μη γνωστή) Δυσφωνία (συχνή)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Γαστρεντερικό έλκος (μη γνωστή)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Διάτρηση της χοληδόχου κύστης (μη γνωστή)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Αντιδράσεις (συχνότητα*)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Έχουν αναφερθεί περιστατικά Οστεονέκρωσης της Γνάθου (ΟΝΓ) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, η πλειοψηφία των οποίων εκδηλώθηκαν σε ασθενείς που είχαν προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου για ΟΝΓ και ιδιαίτερα έκθεση σε ενδοφλέβια διφωσφονικά και/ή ιστορικό οδοντικής νόσου που απαιτούσε επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4)
	Περιστατικά οστεονέκρωσης εκτός της κάτω γνάθου έχουν παρατηρηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Παιδιατρικός πληθυσμός).
Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές	Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά εμβρυϊκών ανωμαλιών σε γυναίκες που έλαβαν μονοθεραπεία με μπεβασιζουμάμπη ή σε συνδυασμό με γνωστά εμβρυοτοξικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα (βλ. παράγραφο 4.6)

* Εφόσον καθοριστεί, η συχνότητα προέρχεται από δεδομένα κλινικών δοκιμών

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες, αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01X C07

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

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η χορήγηση της μπεβασιζουμάμπης ή του μητρικού της αντισώματος μύος σε ξενομεταμοσχευθέντα μοντέλα καρκίνου σε θυμεκτομηθέντες μύες, είχε ως αποτέλεσμα εκτεταμένη δραστηριότητα κατά των όγκων προερχόμενων από ανθρώπινες κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένων καρκίνων του παχέος εντέρου, του μαστού, του παγκρέατος και του

προσάτη. 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 χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής βασισμένη σε φθοριοπυριμιδίνη. Η μπεβασιζουμάμπη συνδυάστηκε με δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα:

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

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

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

AVF2107g

Αυτή ήταν μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο κλινική μελέτη φάσης III η οποία αξιολόγησε την μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με IFL ως πρώτης γραμμής θεραπεία για το μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου ή του ορθού. Οκτακόσιοι δεκατρείς ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν IFL + εικονικό φάρμακο (Σκέλος 1) ή IFL + μπεβασιζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες, Σκέλος 2). Μία τρίτη ομάδα 110 ασθενών έλαβε bolus 5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη (Σκέλος 3). Η ένταξη στο σκέλος 3 διακόπηκε, όπως ήταν προκαθορισμένο, όταν επιβεβαιώθηκε και θεωρήθηκε αποδεκτή η ασφάλεια της μπεβασιζουμάμπης με το σχήμα IFL. Όλες οι θεραπείες συνεχίστηκαν έως την εξέλιξη της νόσου.

Η συνολική μέση ηλικία ήταν 59,4 έτη, ποσοστό 56,6% των ασθενών είχε κατάσταση απόδοσης κατά ECOG ίση με 0, ποσοστό 43% είχε τιμή 1 και ποσοστό 0,4% είχε τιμή 2. Ποσοστό 15,5% είχε λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία και ποσοστό 28,4% είχε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία.

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

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

Πίνακας 4. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης AVF2107g

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

^α 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^β Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

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

AVF2192g

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

AVF0780g

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, ανοικτής επισήμανσης, κλινική μελέτη φάσης II η οποία εξέταζε την μεβασιζουμάμπη 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 + μπεβασιζουμάμπη (5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Μία τρίτη ομάδα 33 ασθενών έλαβε bolus 5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη (10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία έως την εξέλιξη της νόσου. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της δοκιμής ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη. Η προσθήκη 5 mg/kg μπεβασιζουμάμπης κάθε δύο εβδομάδες στο 5-FU/FA είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωση χωρίς εξέλιξη 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 μελέτης AVF2107g.

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

Πίνακας 5. Δεδομένα αποτελεσματικότητας των μελετών AVF0780g και AVF2192g

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη ^α	5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη ^β	5-FU/FA + εικονικό φάρμακο	5-FU/FA + μπεβασιζουμάμπη
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 (CI)				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Σχετικός κίνδυνος (HR) ^γ	-	0,52	1,01		0,79
Τιμή p		0,073	0,978		0,16
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Σχετικός κίνδυνος (HR)		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% CI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
Τιμή p		0,029	0,43		0,055
Διάρκεια της ανταπόκρισης					
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	ΔΕ	9,3	5,0	6,8	9,2
Εκατοστιαία θέση 25–75 (μήνες)	5,5 - ΔΕ	6,1 - ΔΕ	3,8 - 7,8	5,59 - 9,17	5,88 - 13,01

^α 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^β 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

^γ Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου.

ΔΕ = δεν επιτεύχθηκε.

NO16966

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

+ εικονικό φάρμακο, XELOX + μπεβασιζουμάμπη, FOLFOX-4 + μπεβασιζουμάμπη). Στο μέρος II, η θεραπεία ήταν διπλή τυφλή αναφορικά με την μπεβασιζουμάμπη.

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

Πίνακας 6. Θεραπευτικά σχήματα της μελέτης NO16966 (mCRC)

	Θεραπεία	Δόση έναρξης	Σχήμα
FOLFOX-4 ή FOLFOX-4 + μπεβασιζουμάμπη	Οξαλιπλατίνη Λευκοβορίνη 5-φθοριοουρακίλη	85 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες 200 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες 400 mg/m ² ενδοφλέβια bolus, 600 mg/m ² ενδοφλέβια 22 ώρες	Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1 Λευκοβορίνη την ημέρα 1 και 2 5-φθοριοουρακίλη ενδοφλέβια bolus/έγχυση, σε κάθε μία από τις ημέρες 1 και 2
	Εικονικό φάρμακο ή μπεβασιζουμάμπη	5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 λεπτά	Ημέρα 1, πριν από το FOLFOX-4, κάθε 2 εβδομάδες
XELOX ή XELOX + μπεβασιζουμάμπη	Οξαλιπλατίνη Καπεσιταβίνη	130 mg/m ² ενδοφλέβια 2 ώρες 1000 mg/m ² από στόματος δύο φορές ημερησίως	Οξαλιπλατίνη την ημέρα 1 Από στόματος καπεσιταβίνη δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες (ακολουθείται από 1 εβδομάδα διακοπή θεραπείας)
	Εικονικό φάρμακο ή μπεβασιζουμάμπη	7,5 mg/kg ενδοφλέβια 30-90 λεπτά	Ημέρα 1, πριν από το XELOX, κάθε 3 εβδομάδες
5-φθοριοουρακίλη: ενδοφλέβια bolus ένεση αμέσως μετά τη λευκοβορίνη			

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

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

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

Πίνακας 7. Κύρια δεδομένα αποτελεσματικότητας για την ανάλυση ανωτερότητας (ITT πληθυσμός, μελέτη NO16966)

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

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

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

^α Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου

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

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

ECOG E3200

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

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

Πίνακας 8. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης E3200

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

^α 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες

^β Σε σχέση με το σκέλος ελέγχου

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

ML18147

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

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

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

Πίνακας 9. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης ML18147 (ITT πληθυσμός)

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

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

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

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

Μεταστατικός καρκίνος του μαστού (mBC)

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

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

- Μελέτη E2100 (πακλιταξέλη)

- Αύξηση διάμεσης PFS κατά 5,6 μήνες, HR 0,421 (p <0,0001, 95% CI 0,343, 0,516)
- Μελέτη AVF3694g (καπεσιταβίνη)
 - Αύξηση διάμεσης 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 μελέτη E2100 ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική κλινική μελέτη η οποία αξιολόγησε την μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για τον τοπικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία για τοπικά υποτροπιάζουσα και μεταστατική νόσο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε λήψη πακλιταξέλης μόνο (90 mg/m² ενδοφλεβίως σε διάστημα πάνω από 1 ώρα μία φορά την εβδομάδα για τις τρεις από τις τέσσερις εβδομάδες) είτε σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη (10 mg/kg ενδοφλέβια έγχυση κάθε δύο εβδομάδες). Επιτρεπόταν προηγούμενη ορμονική θεραπεία για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου. Η επικουρική θεραπεία με ταξάνες επιτρεπόταν μόνο εφόσον είχε ολοκληρωθεί τουλάχιστον 12 μήνες πριν την ένταξη στη μελέτη. Από τους 722 ασθενείς της μελέτης, η πλειονότητα τους είχε HER2-αρνητική νόσο (90%), με ένα μικρό αριθμό ασθενών με άγνωστη (8%) ή επιβεβαιωμένη HER2-θετική κατάσταση (2%), οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία ή είχαν κριθεί μη κατάλληλοι για θεραπεία με τραστοζουμάμπη. Επιπλέον, το 65% των ασθενών είχαν λάβει επικουρική χημειοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του 19% που είχε λάβει προηγουμένως ταξάνες και του 49% που είχε λάβει ανθρακυκλίνες. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εξαιρέθηκαν, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν υποβληθεί σε εξαίρεση βλαβών του εγκεφάλου.

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

Πίνακας 10. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης E2100

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

* πρωταρχική ανάλυση

Συνολική επιβίωση		
	Πακλιταξέλη (n=354)	Πακλιταξέλη/μπεβασιζουμάμπη (n=368)
Διάρκεια συνολική επιβίωση (μήνες)	24,8	26,5
Σχετικός κίνδυνος (CI 95%)	0,869 (0,722, 1,046)	
Τιμή p	0,1374	

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

AVF3694g

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

Η χημειοθεραπεία επιλέχθηκε κατά την κρίση του ερευνητή πριν την τυχαιοποίηση σε αναλογία 2:1 για χορήγηση είτε χημειοθεραπείας με μπεβασιζουμάμπη ή χημειοθεραπείας με εικονικό φάρμακο. Οι επιλογές της χημειοθεραπείας συμπεριλάμβαναν καπεσιταβίνη, ταξάνη (πακλιταξέλη 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). Η μπεβασιζουμάμπη ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε σε δόση των 15 mg/kg q3w.

Η μελέτη περιελάμβανε μια τυφλή φάση θεραπείας, μια προαιρετική ανοικτής επισήμανσης φάση μετά την εξέλιξη, καθώς και επιβίωση στη φάση παρακολούθησης. Κατά τη διάρκεια της τυφλής φάσης της θεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία και φαρμακευτικό προϊόν (μπεβασιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο) κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, 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 μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με ένα ευρύ φάσμα θεραπειών δεύτερης γραμμής.

Οι στατιστικές αναλύσεις διεξάχθηκαν ανεξάρτητα για 1) ασθενείς που έλαβαν καπεσιταβίνη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο 2) ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη σε ταξάνη ή βασισμένη σε ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη ή εικονικό φάρμακο. Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το PFS όπως αξιολογήθηκε από τον 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 επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και για τα ποσοστά ανταπόκρισης για την ανεξάρτητη κούρτη της καπεσιταβίνης από τη μελέτη AVF3694g παρουσιάζονται στον Πίνακα 11. Τα αποτελέσματα από μια διερευνητική ανάλυση (περίπου το 46% των ασθενών απεβίωσε) συνολικής επιβίωσης που περιλαμβάνουν επιπλέον 7 μήνες παρακολούθησης παρουσιάζονται επίσης. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβε μπεβασιζουμάμπη στη φάση ανοικτής επισήμανσης ήταν 62,1% στο σκέλος καπεσιταβίνης + εικονικού φαρμάκου και 49,9 % στο σκέλος καπεσιταβίνης + μπεβασιζουμάμπης.

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

Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^β				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)	Cap + PI (n=206)	Cap + Bevacizumab (n=409)
Διάμεση 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 + PI (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			

^α 1000 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 (όπως αξιολογήθηκε από τον 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 πνεύμονα (Non-small cell lung cancer, NSCLC)

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης, επιπρόσθετα της χημειοθεραπείας με πλατίνα, ως θεραπείας πρώτης γραμμής ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) μη πλακώδους επιθηλίου, μελετήθηκε στις μελέτες E4599 και BO17704. Έχει καταδειχθεί όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση στη μελέτη E4599 με μια δόση μπεβασιζουμάμπης 15 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες. Η δοκιμή BO17704 κατέδειξε ότι οι δύο δόσεις μπεβασιζουμάμπης των 7,5 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες και 15 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες αυξάνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και το ποσοστό ανταπόκρισης.

E4599

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

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

της νόσου. 878 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στα δύο σκέλη.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, από τους ασθενείς που έλαβαν την υπό αξιολόγηση θεραπεία, το 32,2% (136/422) των ασθενών έλαβε 7-12 χορηγήσεις μετεβασίζουμάμπης και το 21,1% (89/422) των ασθενών έλαβε 13 ή περισσότερες χορηγήσεις μετεβασίζουμάμπης.

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

Πίνακας 12. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης E4599

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

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

BO17704

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

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη, ενδοφλέβια έγχυση σισπλατίνης 80 mg/m² την ημέρα 1 και ενδοφλέβια έγχυση γεμισιταβίνης 1.250 mg/m² τις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων μέχρι 6 κύκλους (ΣΓ) με εικονικό φάρμακο ή ΣΓ σε συνδυασμό με μετεβασίζουμάμπη σε δόση 7,5 ή 15 mg/kg με ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα 1 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Στα σκέλη που περιείχαν μετεβασίζουμάμπη, επιτράπηκε στους ασθενείς να λαμβάνουν μετεβασίζουμάμπη ως μονοθεραπεία κάθε 3 εβδομάδες, έως την εξέλιξη της νόσου ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι το 94% (277/296) των ασθενών, που πληρούσαν τα κριτήρια καταλληλότητας, συνέχισαν να λαμβάνουν μονοθεραπεία με μετεβασίζουμάμπη στον κύκλο 7. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 62%) συνέχισε να λαμβάνει διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες που δεν καθορίζονταν από το πρωτόκολλο, οι οποίες πιθανόν να έχουν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης BO17704

	Σισπλατίνη/γεμισιταβίνη + εικονικό φάρμακο	Σισπλατίνη/γεμισιταβίνη + μπεβασιζουμάμπη 7,5 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Σισπλατίνη/γεμισιταβίνη + μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες
Αριθμός ασθενών	347	345	351
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου			
Διάμεση (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)

^α ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

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

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

JO25567

Η μελέτη JO25567 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης II, η οποία διενεργήθηκε στην Ιαπωνία για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χρήσης της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ερλοτινίμη σε ασθενείς με μη πλακώδη NSCLC με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR (διαγραφή του εξονίου 19 ή μετάλλαξη L858R του εξονίου 21), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για νόσο σταδίου IIIB/IV ή υποτροπιάζουσα νόσο.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) με βάση ανεξάρτητη αξιολόγηση. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συγκαταλέγονταν η συνολική επιβίωση, το ποσοστό ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου, η διάρκεια της ανταπόκρισης και η ασφάλεια.

Η κατάσταση μετάλλαξης του EGFR προσδιορίστηκε για κάθε ασθενή πριν από τη διαλογή του ασθενούς και τυχαιοποιήθηκαν 154 ασθενείς ώστε να λάβουν είτε ερλοτινίμη + μπεβασιζουμάμπη [ερλοτινίμη 150 mg από του στόματος ημερησίως + μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες)] είτε ερλοτινίμη ως μονοθεραπεία (150 mg από του στόματος ημερησίως), έως την εξέλιξη της νόσου (PD) ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Σε απουσία PD, η διακοπή ενός εκ των συστατικών της θεραπείας της μελέτης στο σκέλος ερλοτινίμης + μπεβασιζουμάμπης δεν οδήγησε σε διακοπή του άλλου συστατικού της θεραπείας της μελέτης, όπως καθοριζόταν στο πρωτόκολλο της μελέτης.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14 Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης JO25567

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

[#] Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 154 ασθενείς (Κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1). Ωστόσο, δύο από τους τυχαιοποιημένους ασθενείς διέκοψαν τη μελέτη προτού λάβουν οποιαδήποτε θεραπεία της μελέτης.

[^] Ανεξάρτητη εξέταση με εφαρμογή τυφλού (κύρια ανάλυση που καθορίζεται στο πρωτόκολλο).

* Διερευνητική ανάλυση: τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης στο κλινικό χρονικό σημείο αποκοπής 31 Οκτωβρίου 2017, περίπου 59% των ασθενών είχαν αποβιώσει.

CI, διάστημα εμπιστοσύνης, HR, αναλογία κινδύνου από μη στρωματοποιημένη ανάλυση παλινδρόμησης Cox, NR, δεν επιτεύχθηκε.

Προχωρημένος και/ή μεταστατικός νεφροκυτταρικός καρκίνος (metastatic renal cell cancer, mRCC)

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

Ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III, η οποία διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με ιντερφερόνη (IFN) άλφα-2α έναντι μόνο IFN άλφα-2α ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον mRCC. Οι 649 τυχαιοποιημένοι ασθενείς (641 έλαβαν αγωγή) είχαν κατάσταση απόδοσης κατά Karnofsky (KPS) \geq 70%, χωρίς μεταστάσεις του ΚΝΣ και με επαρκή λειτουργία των οργάνων. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή για πρωτοπαθές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Χορηγήθηκε μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 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 2 βήματα. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανάλογα με τη χώρα και τη βαθμολογία Motzer και τα σκέλη θεραπείας αποδείχθηκε ότι ήταν καλά ισορροπημένα όσον αφορά τους προγνωστικούς παράγοντες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση, ενώ στα επιπλέον δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβανόταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη μπεβασιζουμάμπης στην IFN-άλφα-2α αύξησε σημαντικά την PFS και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του όγκου. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιβεβαιωθεί μέσω μιας ανεξάρτητης ακτινολογικής ανασκόπησης. Εντούτοις, η αύξηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου, της συνολικής επιβίωσης, κατά 2 μήνες δεν ήταν σημαντική (HR = 0,91). Υψηλό ποσοστό ασθενών (περίπου 63% IFN/εικονικό φάρμακο, 55% μπεβασιζουμάμπη/IFN) έλαβε διάφορες μη καθοριζόμενες αντικαρκινικές θεραπείες μετά το τέλος της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων αντινεοπλασματικών παραγόντων, οι οποίοι πιθανόν να έχουν επίπτωση στην ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.

Πίνακας 15. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης BO17705

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

^α Ιντερφερόνη άλφα-2α 9 MIU 3 φορές/εβδομάδα

^β Μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες

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

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

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

AVF2938

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη φάσης II η οποία διερεύνησε τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης 10 mg/kg σε σχήμα 2 εβδομάδων με την ίδια δόση μπεβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με 150 mg ερλοτινίμπης ημερησίως, σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό μεταστατικό RCC. Συνολικά, τυχαιοποιήθηκαν 104 ασθενείς για θεραπεία σε αυτήν τη δοκιμή, οι 53 σε μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και εικονικό φάρμακο και οι 51 σε μπεβασιζουμάμπη 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες και ερλοτινίμπη 150 mg ημερησίως. Η ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου δεν έδειξε διαφορά μεταξύ του σκέλους μπεβασιζουμάμπης + εικονικού φαρμάκου και του σκέλους μπεβασιζουμάμπης + ερλοτινίμπης (διάμεση PFS 8,5 έναντι 9,9 μηνών). Επτά ασθενείς σε κάθε σκέλος είχαν αντικειμενική ανταπόκριση. Η προσθήκη της ερλοτινίμπης

στην μπεβασιζουμάμπη δεν προκάλεσε βελτίωση στη OS (HR = 1,764, p = 0,1789), τη διάρκεια της αντικειμενικής ανταπόκρισης (6,7 έναντι 9,1 μηνών) ή τον χρόνο έως την εξέλιξη των συμπτωμάτων (HR = 1,172, p = 0,5076).

AVF0890

Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, η οποία διεξήχθη για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μπεβασιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ένα σύνολο 116 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν μπεβασιζουμάμπη 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). Τέσσερις ασθενείς είχαν αντικειμενική (μερική) ανταπόκριση και όλοι είχαν λάβει δόση 10 mg/kg μπεβασιζουμάμπης. Το ORR για τη δόση 10 mg/kg ήταν 10%.

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

Αρχική θεραπεία καρκίνου ωοθηκών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης 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 της μπεβασιζουμάμπης 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 της μπεβασιζουμάμπης 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 μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπης (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 μπεβασιζουμάμπης (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 της μπεβασιζουμάμπης (15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες) ως μονοθεραπεία για σύνολο έως και 15 μήνες θεραπείας

Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν Λευκές (87% και στα 3 σκέλη), η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη στα σκέλη CPP και CPB15 και 59 έτη στο CPB15+ σκέλος και 29% των ασθενών στο CPP ή CPB15 και 26% στο CPB15+ ήταν πάνω από 65 έτη. Συνολικά περίπου το 50% των ασθενών είχε GOG PS 0 στην έναρξη, 43% GOG PS 1, και 7% GOG PS 2. Οι περισσότερες

ασθενείς είχαν επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών (82% στο CPP και CPB15, 85% στο CPB15+) ακολουθείται από πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου (16% στο CPP, 15% στο CPB15, 13% στο CPB15+) και καρκίνο των ωαγωγών (1% στο CPP, 3% στο CPB15, 2% στο CPB15+). Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν 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 ακτινολογικά δεδομένα ή στα επίπεδα του CA 125, ή σε συμπτωματική επιδείνωση σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Επιπλέον, διεξήχθη μια προκαθορισμένη ανάλυση αξιολόγησης δεδομένων η οποία εξαιρέσε τα συμβάματα εξέλιξης της νόσου με βάση το CA-125, καθώς επίσης και μια ανεξάρτητη ανασκόπηση του PFS, όπως καθορίστηκε από τα ακτινολογικά δεδομένα.

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 μπεβασιζουμάμπη σε δόση των 15 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη μόνο (CPB15+), είχαν κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στο PFS.

Σε ασθενείς που έλαβαν μόνο μπεβασιζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και δεν συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη 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 νόσου ¹			
	CPP (n=625)	CPB15 (n= 625)	CPB15+ (n=623)
Διάμεση PFS (μήνες)	10,6	11,6	14,7
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ²		0,89 (0,78, 1,02)	0,70 (0,61, 0,81)
Τιμή p ^{3, 4}		0,0437	< 0,0001
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ⁵			
	CPP (n=396)	CPB15 (n=393)	CPB15 + (n=403)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	63,4	66,2	66,0
		0,2341	0,2041
Συνολική επιβίωση ⁶			
	CPP (n=625)	CPB15 (n=625)	CPB15 + (n=623)
Διάμεση OS (μήνες)	40,6	38,8	43,8
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ²		1,07 (0,91, 1,25)	0,88 (0,75, 1,04)
Τιμή p ³		0,2197	0,0641

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 ημερομηνία αποκοπής δεδομένων τη 25η 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 συνολικής επιβίωσης πραγματοποιήθηκε όταν το 46,9% των ασθενών είχε αποβιώσει.

Προκαθορισμένες αναλύσεις του PFS διεξήχθησαν, όλες με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 29η 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 διάμεση 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 διάμεση 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 διάμεση 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)
Διάμεση PFS (μήνες)	12,4	14,3	17,5
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴		0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,50, 0,86)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν υπό-βέλτιστη ογκομείωση ³			
	CPP (n=253)	CPB15 (n=256)	CPB15+ (n=242)
Διάμεση PFS (μήνες)	10,1	10,9	13,9
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴		0,93 (0,77, 1,14)	0,78 (0,63, 0,96)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου IV			
	CPP (n=153)	CPB15 (n=165)	CPB15+ (n=165)
Διάμεση PFS (μήνες)	9,5	10,4	12,8
Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴		0,90 (0,70, 1,16)	0,64 (0,49, 0,82)

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 25ης 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 της μπεβασιζουμάμπης στην καρβοπλατίνη και την πακλιταξέλη σε ασθενείς σταδίου I ή IIA κατά FIGO (Βαθμού 3 ή διαυγοκυτταρικού ιστολογικού τύπου μόνο, n=142), ή σταδίου IIIB - IV κατά FIGO (όλων των βαθμών και όλων των ιστολογικών τύπων, n=1386) σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου μετά από χειρουργική επέμβαση (NCI-

CTCAE έκδοση 3.0). Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η έκδοση σταδιοποίησης κατά FIGO με ημερομηνία 1988.

Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπη (7,5 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες) για διάστημα έως και 12 μήνες (η μπεβασιζουμάμπη 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%) 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 των 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 ως αρχική θεραπεία (Front-Line), οι ασθενείς που έλαβαν μπεβασιζουμάμπη σε δόση των 7,5 mg/kg μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη 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		
Διάμεση PFS (μήνες) ² Σχετικός κίνδυνος [95% CI] ²	CP (n=764) 16,9	CPB7.5+ (n=764) 19,3 0,86 [0,75, 0,98] (τιμή p = 0,0185)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ¹		
Ποσοστό ανταπόκρισης	CP (n=277) 54,9%	CPB7.5+ (n=272) 64,7% (τιμή p = 0,0188)
Συνολική επιβίωση ³		
Διάμεση PFS (μήνες) ² Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	CP (n=764) 58,0	CPB7.5+ (n=764) 57,4 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 Πραγματοποιήθηκε τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης όταν το 46,7% των ασθενών απεβίωσε με δεδομένα καταληκτικής ημερομηνίας της 31^{ης} Μαρτίου 2013.

Η πρωταρχική ανάλυση του PFS όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων την 28^η 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 διάμεση 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}		
Διάμεση PFS (μήνες) Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	CP (n=368) 17,7	CPB7.5+ (n=383) 19,3 0,89 (0,74, 1,07)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου III που είχαν υπό-βέλτιστη ογκομείωση ³		
Διάμεση PFS (μήνες) Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	CP (n=154) 10,1	CPB7.5+ (n=140) 16,9 0,67 (0,52, 0,87)
Τυχαιοποιημένοι ασθενείς με νόσο σταδίου IV		
Διάμεση PFS (μήνες) Σχετικός κίνδυνος (95% CI) ⁴	CP (n=97) 10,1	CPB7.5+ (n=104) 13,5 0,74 (0,55, 1,01)

¹ Ανάλυση για το PFS, σύμφωνα με αξιολόγηση από τον ερευνητή με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων της 30^{ης} Νοεμβρίου 2010.

- ² Με ή χωρίς μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.
³ 5,8% του συνολικού τυχαιοποιημένου πληθυσμού ασθενών είχαν νόσο Σταδίου ΙΙΙΒ.
⁴ Σχετιζόμενο με το σκέλος ελέγχου.

Υποτροπιάζων καρκίνος ωοθηκών

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

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

AVF4095g

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της μπεβασιζουμάμπης στη θεραπεία των ασθενών με πλατινοευαίσθητο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών, ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία για την υποτροπιάζουσα νόσο ή προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη, μελετήθηκε σε μία φάσης ΙΙΙ, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AVF4095g). Η μελέτη συνέκρινε την επίδραση της προσθήκης της μπεβασιζουμάμπης στην χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη και γεμισιταβίνη και συνεχίζοντας με μπεβασιζουμάμπη 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 μπεβασιζουμάμπη, ή άλλους αναστολείς του VEGF ή στοχευμένους παράγοντες του υποδοχέα του VEGF, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

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

- Καρβοπλατίνη (AUC4, Ημέρα 1) και 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 μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg Ημέρα 1) κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 10 κύκλους που ακολουθείται από μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) μόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βασιζόμενη στην αξιολόγηση του ερευνητή χρησιμοποιώντας τα αναθεωρημένα κριτήρια RECIST 1.0. Επιπλέον

στα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονται η αντικειμενική ανταπόκριση, η διάρκεια της ανταπόκρισης, η συνολική επιβίωση και η ασφάλεια. Επίσης πραγματοποιήθηκε μια ανεξάρτητη αξιολόγηση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου.

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	
	Εικονικό φάρμακο + C/G (n=242)	Μπεβασιζο υμάμπη + C/G (n=242)	Εικονικό φάρμακο + C/G (n=242)	Μπεβασιζο υμάμπη + C/G (n=242)
<i>Δεν έγιναν εξαιρέσεις για NPT</i>				
<i>NPT</i>				
Διάρκεια PFS (μήνες)	8,4	12,4	8,6	12,3
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
<i>Έγιναν εξαιρέσεις για NPT</i>				
Διάρκεια PFS (μήνες)	8,4	12,4	8,6	12,3
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης				
	Αξιολόγηση ερευνητή		Αξιολόγηση IRC	
	Εικονικό φάρμακο + C/G (n=242)	Μπεβασιζο υμάμπη + C/G (n=242)	Εικονικό φάρμακο + C/G (n=242)	Μπεβασιζο υμάμπη + C/G (n=242)
% ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
Τιμή p	< 0,0001		< 0,0001	
Συνολική επιβίωση				
	Εικονικό φάρμακο + C/G (n=242)		Μπεβασιζο υμάμπη + C/G (n=242)	
	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		
Χρόνος από την τελευταία θεραπεία με πλατίνα έως την υποτροπή	Εικονικό φάρμακο + C/G (n=242)	Μπεβασιζουμάμπη+ C/G (n=242)
6 - 12 μήνες (n=202)		
Διάρκεια χρόνος	8,0	11,9
Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	0,41 (0,29 - 0,58)	
> 12 μήνες (n=282)		
Διάρκεια χρόνος	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 της μπεβασιζουμάμπης στη θεραπεία ασθενών με πλατινοευαίσθητο, υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία στο στάδιο της υποτροπής. Δεν υπήρχε κριτήριο αποκλεισμού για προηγούμενη αντι-αγγειογενετική θεραπεία. Η μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της προσθήκης μπεβασιζουμάμπης στην καρβοπλατίνη + πακλιταξέλη και τη συνέχιση της μπεβασιζουμάμπης ως μονοθεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας 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 ενδοφλεβίως) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους.
- Σκέλος CPB: Καρβοπλατίνη (AUC5) και πακλιταξέλη (175 mg/m² ενδοφλεβίως) και ταυτόχρονη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg) κάθε 3 εβδομάδες για 6 και έως 8 κύκλους, που ακολουθείται από μπεβασιζουμάμπη (15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες) μόνο του μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

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

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

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

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

MO22224

Η μελέτη MO22224 αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μεβασισουμάμπης 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 της μεβασισουμάμπης 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 μεβασισουμάμπη:

- Σκέλος CT (μόνο χημειοθεραπεία):
 - 80 mg/m² πακλιταξέλης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας στις Ημέρες 1, 8, 15 και 22 κάθε 4 εβδομάδες.
 - 4 mg/m² τοποτεκάνης ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 4 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί δόση 1,25 mg/m² σε διάστημα 30 λεπτών στις Ημέρες 1-5 κάθε 3 εβδομάδες.

- 40 mg/m² PLD ως ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/λεπτό στην Ημέρα 1 μόνο κάθε 4 εβδομάδες. Μετά από τον Κύκλο 1, το φάρμακο θα πρέπει να παρασχεθεί ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας.
- Σκέλος CT + BV (χημειοθεραπεία συν μπεβασιζουμάμπη):
 - Η επιλεγείσα χημειοθεραπεία συνδυάστηκε με 10 mg/kg μπεβασιζουμάμπης ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ή 15 mg/kg μπεβασιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με 1,25 mg/m² τοποτεκάνης στις Ημέρες 1–5 κάθε 3 εβδομάδες).

Οι ασθενείς οι οποίοι εντάχθηκαν στην μελέτη είχαν επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, ο οποίος εξελίχθηκε σε διάστημα < 6 μηνών από την προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα η οποία περιλάμβανε τουλάχιστον 4 κύκλους θεραπείας. Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν προσδόκιμο ζωής ≥ 12 εβδομάδων και καμία προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην πύελο ή στην κοιλιά. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν FIGO Στάδιο IIIc 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 πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, με δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, στα οποία περιλαμβάνονταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και η συνολική επιβίωση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 23.

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

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

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

* Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ημερομηνία αποκοπής δεδομένων την 14^η Νοεμβρίου 2011.

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

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

Η μελέτη εκπλήρωσε τον κύριο στόχο της 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 μπεβασιζουμάμπη στη δόση των 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (ή 15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με 1,25 mg/m² τοποτεκάνης στις ημέρες 1-5 κάθε 3 εβδομάδες) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συνέχισαν να λαμβάνουν μπεβασιζουμάμπη μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, είχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Οι διερευνητικές αναλύσεις PFS και OS από την κοόρτη της χημειοθεραπείας (πακλιταξέλη, 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	
Σχετικός κίνδυνος (95%	3,9	9,2
Διάμεση OS (μήνες)	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%	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%	0,53 [0,36, 0,77]	
Διάμεση OS (μήνες)	14,1	13,7
Σχετικός κίνδυνος (95%	0,91 [0,61, 1,35]	

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

GOG-0240

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

Συνολικά, 452 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε:

- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια την Ημέρα 2, κάθε 3 εβδομάδες (q3w) ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια την Ημέρα 2 (q3w) ή Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια την Ημέρα 1 (q3w)
- Πακλιταξέλη 135 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 24 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη

50 mg/m² ενδοφλέβια την Ημέρα 2 και μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 2 (q3w) ή

Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια την Ημέρα 2 και μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 2 (q3w) ή

Πακλιταξέλη 175 mg/m² ενδοφλέβια σε διάστημα 3 ωρών την Ημέρα 1 και σισπλατίνη 50 mg/m² ενδοφλέβια την Ημέρα 1 και μπεβασιζουμάμπη 15 mg/kg ενδοφλέβια την Ημέρα 1 (q3w)

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

Οι κατάλληλοι ασθενείς είχαν εμμένον, υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα, αδενοπλακώδες καρκίνωμα ή αδenoκαρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, το οποίο δεν επιδέχονταν θεραπείας με χειρουργική επέμβαση και/ή ακτινοθεραπεία με στόχο την ίαση, και οι οποίες δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη ή άλλους αναστολείς του VEGF ή παράγοντες που στοχεύουν τον υποδοχέα VEGF.

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

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

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

Πίνακας 25. Δεδομένα αποτελεσματικότητας της μελέτης GOG-0240 ανά θεραπεία με μπεβασιζουμάμπη

	Χημειοθεραπεία (n=225)	Χημειοθεραπεία + μπεβασιζουμάμπη (n=227)
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
Συνολική επιβίωση – Πρωταρχική ανάλυση⁶		
Διάμεση (μήνες) ¹	12,9	16,8
Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	0,74 [0,58, 0,94] (τιμή p ⁵ = 0,0132)	
Συνολική επιβίωση – Ανάλυση παρακολούθησης⁷		
Διάμεση (μήνες) ¹	13,3	16,8
Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	0,76 [0,62, 0,94] (τιμή p ^{5,8} = 0,0126)	
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου – Πρωταρχική ανάλυση⁶		
Διάμεση PFS (μήνες) ¹	6,0	8,3
Σχετικός κίνδυνος [95% CI]	0,66 [0,54, 0,81] (τιμή p ⁵ < 0,0001)	
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση – Πρωταρχική ανάλυση⁶		
Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν (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 επιβεβαιωμένης πλήρους (CR) ή μερικής (PR) ανταπόκρισης. Ποσοστό που υπολογίζεται σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη

³ 95% CI για ένα διωνυμικό δείγμα, με χρήση της μεθόδου Pearson-Clopper

⁴ Κατά προσέγγιση 95% CI για τη διαφορά των δύο ποσοστών, με χρήση της μεθόδου Hauck-Anderson

⁵ Έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης (log-rank test) (διαστρωματωμένος)

⁶ Η πρωταρχική 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. Δεδομένα συνολικής επιβίωσης της μελέτης GOG-0240 ανά θεραπεία

Σύγκριση θεραπειών	Άλλος παράγοντας	Συνολική επιβίωση – πρωταρχική ανάλυση ¹ Σχετικός κίνδυνος (95% CI)	Συνολική επιβίωση – ανάλυση παρακολούθησης ² Σχετικός κίνδυνος (95% CI)
Μπεβασιζουμ άμπη έναντι μη Μπεβασιζουμ άμπη	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	Μπεβασιζουμά μπη	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)
Σισπλατίν η + πακλιταξέ λη	Μη Μπεβασιζουμά μπη	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 πρωταρχική 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. Όλες οι τιμές p εμφανίζονται μόνο για σκοπούς περιγραφής

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Γλοίωμα υψηλής κακοήθειας

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

- Σε μια μελέτη ενός σκέλους (PBTC-022), 18 παιδιά με υποτροπιάζον ή προοδευτικό γλοίωμα υψηλής κακοήθειας, χωρίς διήθηση της γέφυρας, (συμπεριλαμβανομένων 8 με γλοιοβλάστωμα [Βαθμού IV κατά WHO], 9 με αναπλαστικό αστροκύτωμα [Βαθμού III] και 1 με αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα [Βαθμού III]) έλαβαν θεραπεία με μεβεσισουμάμπη (10 mg/kg) με μεσοδιάστημα χορήγησης δύο εβδομάδων και μετά με μεβεσισουμάμπη σε συνδυασμό με CPT-11 (125-350 mg/m²) μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Δεν υπήρξαν αντικειμενικές (μερικές ή πλήρεις) ακτινολογικές ανταποκρίσεις (βάσει κριτηρίων MacDonald). Η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλάμβαναν αρτηριακή υπέρταση και κόπωση, καθώς επίσης και ισχαιμία του ΚΝΣ με οξύ νευρολογικό έλλειμμα.
- Σε μια αναδρομική σειρά περιστατικών από ένα ίδρυμα, 12 διαδοχικές περιπτώσεις παιδιών (2005 έως 2008) με υποτροπιάζον ή προοδευτικό γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (3 με Βαθμού IV κατά WHO, 9 με Βαθμού III) έλαβαν θεραπεία με μεβεσισουμάμπη (10 mg/kg) και ιρινοτεκάνη (125 mg/m²) κάθε 2 εβδομάδες. Δεν υπήρξαν πλήρεις ανταποκρίσεις, ενώ υπήρξαν 2 μερικές ανταποκρίσεις (βάσει κριτηρίων MacDonald).

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

Η μελέτη δεν πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της να επιδείξει σημαντική βελτίωση της EFS (όπως αξιολογήθηκε από την Κεντρική Ακτινολογική Επιτροπή Αξιολόγησης [Central Radiology Review Committee, CRRC]), όταν η μεβεσισουμάμπη 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 όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή, ORR και OS) ήταν σύμφωνα στην απουσία εμφάνισης βελτίωσης που να σχετίζεται με την προσθήκη της μεβεσισουμάμπης στο σκέλος RT/T σε σύγκριση με το σκέλος RT/T μόνο.

Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης σε RT/T δεν κατέδειξε κλινικό όφελος στη μελέτη BO25041 σε 60 αξιολογήσιμους παιδιατρικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν υπερσκηνιδιακό ή υποσκηνιδιακό, παρεγκεφαλιδικό υψηλής κακοήθειας γλοίωμα (HGG) ή υψηλής κακοήθειας γλοίωμα των εγκεφαλικών σκελών (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Σάρκωμα μαλακών μορίων

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (BO20924), συνολικά 154 ασθενείς ηλικίας ≥ 6 μηνών έως < 18 ετών με νεοδιαγνωσθέν μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα μαλακών μορίων έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία (Εισαγωγική τοπική θεραπεία με IVADO/IVA +/-, ακολουθούμενη από συντήρηση με βινορελβίνη και κυκλοφωσφαμίδη), με ή χωρίς μπεβασιζουμάμπη (2,5 mg/kg/εβδομάδα), για συνολική διάρκεια θεραπείας περίπου 18 μηνών. Στο χρονικό σημείο της τελικής πρωταρχικής ανάλυσης, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της EFS από την κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση δεν παρουσίασε 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 κατά την 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 μπεβασιζουμάμπης + χημειοθεραπείας. Τα δεδομένα του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου της συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ώριμα. Μέχρι να καταστούν διαθέσιμα ώριμα αποτελέσματα για τη OS και τα δεδομένα για την ασφάλεια, δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα για τη σχέση οφέλους/κινδύνου.

Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στην καθιερωμένη θεραπεία δεν κατέδειξε κλινικό όφελος στην κλινική δοκιμή BO20924, σε 71 αξιολογήσιμους παιδιατρικούς (ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 18 ετών) ασθενείς με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα και μη ραβδομυοσαρκοματικό σάρκωμα μαλακών μορίων.
(Βλ. παράγραφο 4.2 για τις πληροφορίες για την παιδιατρική χρήση).

Η επίπτωση των ΑΕ, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕ και των SAE \geq Βαθμού 3, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Δεν σημειώθηκαν ΑΕ που να οδηγούν σε θάνατο σε κανένα σκέλος θεραπείας. Όλοι οι θάνατοι αποδόθηκαν σε εξέλιξη της νόσου. Η προσθήκη της μπεβασιζουμάμπης στην πολυτροπική καθιερωμένη θεραπεία φάνηκε να γίνεται ανεκτή στον συγκεκριμένο παιδιατρικό πληθυσμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα για την μπεβασιζουμάμπη από δέκα κλινικές μελέτες σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η μπεβασιζουμάμπη χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση. Ο ρυθμός έγχυσης βασίστηκε στην ανοχή, με μία αρχική διάρκεια έγχυσης 90 λεπτών. Η φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης 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 ασθενείς, αντίστοιχα, το οποίο εμπίπτει 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 ασθενείς, αντίστοιχα, όταν η μπεβασιζουμάμπη συγχορηγείται με αντινεοπλασματικούς παράγοντες. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες είχαν μεγαλύτερο V_c (+ 20%) από τις γυναίκες ασθενείς.

Βιομετασχηματισμός

Η αξιολόγηση του μεταβολισμού της μπεβασιζουμάμπης σε κουνέλια μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση ¹²⁵I-μπεβασιζουμάμπης κατέδειξε ότι το μεταβολικό της προφίλ ήταν παρόμοιο με αυτό που αναμενόταν για ένα ενδογενές μόριο ανοσοσφαιρίνης IgG το οποίο δεν συνδέεται με τον VEGF. Ο μεταβολισμός και η αποβολή της μπεβασιζουμάμπης είναι παρόμοια με της ενδογενούς ανοσοσφαιρίνης IgG, δηλαδή κυρίως μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού σε όλο το σώμα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και δεν βασίζεται κυρίως 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 ασθενείς, αντίστοιχα. Μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος, οι άνδρες ασθενείς είχαν υψηλότερη κάθαρση (+ 17%) από τις γυναίκες. Σύμφωνα με το μοντέλο δύο διαμερισμάτων, ο χρόνος ημιζωής αποβολής είναι 18 ημέρες για μια τυπική γυναίκα ασθενή και 20 ημέρες για έναν τυπικό άνδρα ασθενή.

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί η φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς οι νεφροί δεν είναι το κύριο όργανο μεταβολισμού ή αποβολής της μπεβασιζουμάμπης.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Η φαρμακοκινητική της μπεβασιζουμάμπης ήταν καλά χαρακτηρισμένη από το φαρμακοκινητικό μοντέλο παιδιατρικού πληθυσμού για τους 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 στην μπεβασιζουμάμπη ήταν γενικά μικρότερη σε σύγκριση με έναν τυπικό ενήλικα ασθενή, στην ίδια δόση. Στη μελέτη BO25041, η έκθεση στην μπεβασιζουμάμπη ήταν παρόμοια σε σύγκριση με ένα τυπικό ενήλικα ασθενή, στην ίδια δόση. Και στις δύο μελέτες, η έκθεση στην μπεβασιζουμάμπη έτεινε προς μείωση παράλληλα με τη μείωση του σωματικού βάρους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Ηλεκτρικό οξύ
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Πολυσορβικό 80
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Φιαλίδιο (μη ανοιγμένο)

3 χρόνια.

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Η χημική και φυσική σταθερότητα μετά την ανασύσταση έχει καταδειχθεί για χρονικό διάστημα έως και 35 ημέρες στους 2°C έως 8°C μετά την αραιώση και χρονικό διάστημα έως και 48 ώρες σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου για ενέσιμα 9 mg/ml (0,9%). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν έχει γίνει αραιώση σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Μην καταψύχετε.

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

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

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

Συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Ziraben θα πρέπει να παρασκευάζεται από επαγγελματία υγείας, με χρήση άσηπτης τεχνικής, ώστε να διασφαλίζεται η στειρότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος.

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

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

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1344/001 100 mg/4 ml φιαλίδιο
EU/1/18/1344/002 400 mg/16 ml φιαλίδιο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burt Road
Andover
Massachusetts
01810
ΗΝΩΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΤΕΙΕΣ

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

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
ΙΡΛΑΝΔΙΑ

Η

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
ΒΕΛΓΙΟ

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 ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: 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

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, ηλεκτρικό οξύ, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

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

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ 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.
Μην καταψύχετε.

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

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1344/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – 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

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

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

100 mg/4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Σακχαρόζη, ηλεκτρικό οξύ, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 16 ml
400 mg/16 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ 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.

Μην καταψύχετε.

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

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

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1344/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – 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

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

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

400 mg/16 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ziraben

Μην χρησιμοποιήσετε το Ziraben

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην μεβεσίζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) σε προϊόντα κυττάρων ωοθήκης κινεζικού κρικητού (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 χρησιμοποιήσετε το Ziraben

- Ο γιατρός σας θα πρέπει να καταγράψει την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας της φαρμακευτικής σας αγωγής.
- Είναι πιθανό ότι το Ziraben μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου. Εάν έχετε παθήσεις που προκαλούν φλεγμονή μέσα στην κοιλιά (π.χ. εκκολπωματίτιδα, στομαχικά έλκη, κολίτιδα σχετιζόμενη με χημειοθεραπεία), συζητήστε το με τον γιατρό σας.
- Το Ziraben 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 φάρμακο αυτό 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 χειρουργική επέμβαση, 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 Ziraben μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα, ιδιαίτερα εάν είχατε διατρήσεις του τοιχώματος του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος.
- Το Ziraben μπορεί να αυξήσει την επίπτωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν ελέγχεται καλά με αντιυπερτασικά φάρμακα, παρακαλούμε συζητήστε το με τον γιατρό σας, καθώς πρέπει να βεβαιωθείτε ότι η αρτηριακή πίεση σας είναι υπό έλεγχο πριν αρχίσετε τη θεραπεία με το Ziraben.
- Αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.
- Αυτό το φάρμακο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πρωτεΐνης στα ούρα σας, ειδικά αν έχετε ήδη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις αρτηρίες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου) μπορεί να αυξηθεί εάν είστε άνω των 65 ετών, εάν έχετε διαβήτη ή εάν είχατε ήδη θρόμβους αίματος στις αρτηρίες σας. Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς οι θρόμβοι στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Το Ziraben μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος στις φλέβες σας (ένας τύπος αιμοφόρου αγγείου).
- Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία, ιδιαίτερα αιμορραγία που σχετίζεται με τον όγκο. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν εσείς ή η οικογένειά σας έχετε τάση εμφάνισης προβλημάτων αιμορραγίας ή εάν παίρνετε φάρμακα για την αραιώση του αίματος, για οποιονδήποτε λόγο.
- Είναι πιθανό ότι το Ziraben μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία μέσα ή γύρω από τον εγκέφαλό σας. Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας εάν πάσχετε από μεταστατικό καρκίνο που επηρεάζει τον εγκέφαλό σας.
- Είναι πιθανό ότι το Ziraben μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας στους πνεύμονές σας, συμπεριλαμβανομένου του βήχα και του να φτύνετε αίμα. Παρακαλούμε συζητήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε παρατηρήσει κάτι τέτοιο προηγουμένως.
- Το Ziraben μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης αδύναμης καρδιάς. Είναι σημαντικό να γνωρίζει ο γιατρός σας εάν έχετε ποτέ λάβει ανθρακυκλίνες (για παράδειγμα δοξορουβικίνη, έναν συγκεκριμένο τύπο χημειοθεραπείας που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων) ή έχετε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στο στήθος σας, ή αν έχετε καρδιακή νόσο.
- Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις και ελάττωση του αριθμού των ουδετερόφιλων σας (ένα είδος κυττάρων του αίματος σημαντικών για την προστασία σας από τα βακτήρια).
- Είναι πιθανό ότι το Ziraben μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία και/ή αντιδράσεις κατά την έγχυση (αντιδράσεις που σχετίζονται με την ένεση του φαρμάκου). Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν έχετε αντιμετωπίσει κατά το παρελθόν προβλήματα μετά από ενέσεις, όπως ζάλη/αίσθημα λιποθυμίας, δύσπνοια, οίδημα (πρήξιμο) ή δερματικό εξάνθημα.
- Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται σύνδρομο αναστρέψιμης

οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES) έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με τη μεβεσιζουμάμπη. Εάν έχετε πονοκέφαλο, διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή σπασμούς, με ή χωρίς υψηλή πίεση, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

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

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

- 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 τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως.
- Σε περίπτωση που χρειάζεται να υποβληθείτε σε επεμβατική οδοντοθεραπεία ή οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, ενημερώστε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε θεραπεία με το Ziraben, ιδίως όταν λαμβάνετε ή έχετε λάβει ενδοφλέβιο διφωσφονικό στο αίμα σας.

Συνιστάται να κάνετε οδοντιατρικό έλεγχο προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Ziraben.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Ziraben 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 μεβεσιζουμάμπη.

Άλλα φάρμακα και Ziraben

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

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

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

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

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

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

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας σε περίπτωση που είστε έγκυος, μείνατε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος στο εγγύς μέλλον.

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

Το Ziraben μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για περισσότερες πληροφορίες.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας προτού

πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η μπεβασισουμάμπη δεν έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί υπνηλία και λιποθυμία με τη χρήση της μπεβασισουμάμπης. 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.

Το Ziraben περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 3,0 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο των 4 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,15% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 12,1 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο των 16 ml. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,61% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Ανάλογα με το σωματικό βάρος σας και τη δόση του Ziraben που παίρνετε, θα μπορούσατε να λάβετε πολλαπλά φιαλίδια. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ziraben

Δόση και συχνότητα χορήγησης

Η κατάλληλη δόση του Ziraben εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος και τον τύπο του καρκίνου υπό θεραπεία. Η συνιστώμενη δόση είναι 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ή 15 mg ανά κιλό του σωματικού σας βάρους. Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει την κατάλληλη δόση του Ziraben. Θα λαμβάνετε θεραπεία με Ziraben μία φορά κάθε 2 ή 3 εβδομάδες. Ο αριθμός των εγχύσεων που θα λάβετε θα εξαρτηθεί από την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία. Θα πρέπει να συνεχίζετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο έως ότου το Ziraben αποτύχει να σταματήσει την εξέλιξη του όγκου σας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Τρόπος και οδός χορήγησης

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

Η χορήγηση του Ziraben θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά

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

Η χορήγηση του Ziraben θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα εάν εμφανίσετε

- πολύ 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 σωληνοειδή σύνδεση ή πόρο ανάμεσα στην τραχεία και στον οισοφάγο, μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος, μεταξύ του κόλπου και οποιουδήποτε σημείου του εντέρου ή μεταξύ άλλων ιστών που φυσιολογικά δεν συνδέονται (συρίγγιο) και κρίνεται ως σοβαρή από τον γιατρό σας,

- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή των βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα,
- θρόμβο αίματος στις αρτηρίες σας,
- θρόμβο αίματος στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων σας,
- οποιαδήποτε σοβαρή αιμορραγία.

Εάν δοθεί μεγαλύτερη δόση Ziraben από την κανονική

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

Εάν ξεχάσετε μία δόση Ziraben

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

Εάν σταματήσετε τη θεραπεία με Ziraben

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

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω παρατηρήθηκαν όταν η μεβασισζουμάμπη χορηγήθηκε μαζί με χημειοθεραπεία. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες προκλήθηκαν αυστηρά από την μεβασισζουμάμπη.

Αλλεργικές αντιδράσεις

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

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

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

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

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

- διάρρηξη 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, πόνος ή φουσκάλες στα δάχτυλα των χεριών ή στα πόδια,
- μειωμένος αριθμός 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 αεραγωγών, του αναπαραγωγικού και του ουροποιητικού συστήματος,
- πληγές στο στόμα και στο σωλήνα που ενώνει το στόμα με το στομάχι, οι οποίες μπορεί να είναι επώδυνες και να προκαλούν δυσκολία στην κατάποση,
- πόνος, συμπεριλαμβανομένου πονοκεφάλου, οσφυαλγίας και πόνου στην πύελο και τις περιοχές του πρωκτού,
- εντοπισμένη συγκέντρωση πύου,
- λοίμωξη και ιδιαίτερα λοίμωξη στο αίμα ή στην ουροδόχο κύστη,
- μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,
- υπνηλία,
- αιμορραγία από τη μύτη,
- αύξηση της καρδιακής συχνότητας (σφυγμός),
- απόφραξη εντέρου,
- μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ούρων (πρωτεΐνη στα ούρα),
- δύσπνοια ή χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα,
- λοιμώξεις του δέρματος ή των βαθύτερων στιβάδων κάτω από το δέρμα,
- συρίγγιο: μη φυσιολογική σωληνοειδής σύνδεση μεταξύ εσωτερικών οργάνων και δέρματος ή άλλων ιστών που φυσιολογικά δεν συνδέονται, συμπεριλαμβανομένων συνδέσεων μεταξύ του κόλπου και του εντέρου σε ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

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

- σοβαρές λοιμώξεις του δέρματος ή βαθύτερων στρωμάτων κάτω από το δέρμα, ειδικά αν είχατε διατρήσεις του τοιχώματος του εντέρου ή προβλήματα με την επούλωση τραύματος,
- αλλεργικές αντιδράσεις (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσκολία στην αναπνοή, ερυθρότητα του προσώπου, εξάνθημα, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή υψηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλό οξυγόνο στο αίμα σας, πόνο στο στήθος ή ναυτία/έμετο),
- 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 επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), πονοκέφαλος, σύγχυση και διαταραχές στην όραση (σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας 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) στο νεφρό,
- μη φυσιολογική υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων που κάνει τη 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 εσωτερικό τοίχωμα του στομάχου ή του λεπτού εντέρου

- (τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, φούσκωμα, μαύρα κόπρανα σαν πίσσα ή αίμα στα κόπρανα ή αίμα στον έμετό σας),
- αιμορραγία από το κατώτερο μέρος του παχέος εντέρου,
 - βλάβες στα ούλα με εκτεθειμένο οστό της γνάθου που δεν επουλώνονται και μπορεί να σχετίζεται με πόνο και φλεγμονή του περιβάλλοντος ιστού (βλ. τις παραγράφους κάτω από τη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών για περαιτέρω συστάσεις),
 - τρύπα στη χοληδόχο κύστη (τα συμπτώματα και τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά, πυρετό και ναυτία/εμετό)

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

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

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

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

- μεταβολές στη φωνή και βραχνάδα.

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

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

Το Zirabev μπορεί επίσης να προκαλέσει μεταβολές στις εργαστηριακές εξετάσεις που διεξάγονται από τον γιατρό σας. Αυτές συμπεριλαμβάνουν μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων στο αίμα, ιδιαίτερα ουδετερόφιλων (ένας τύπος λευκοκυττάρων, ο οποίος βοηθάει στην προστασία από λοιμώξεις) στο αίμα, παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα, μειωμένο κάλιο, νάτριο ή φωσφόρο (ένα ιχνοστοιχείο) στο αίμα, αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (ένα ένζυμο), στο αίμα αυξημένη κρεατινίνη στον ορό (μια πρωτεΐνη που μετράται με 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 σαγόνι, πρήξιμο ή πληγές στο εσωτερικό του στόματος, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στο σαγόνι ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημεία και συμπτώματα οστικής βλάβης στη γνάθο (οστεονέκρωση). Ενημερώστε το γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (γυναίκες που έχουν καταμήνιο κύκλο) μπορεί να παρατηρήσουν ότι οι περίοδοί τους δεν είναι τακτικές ή δεν εμφανίζονται και μπορεί να

παρουσιάσουν μειωμένη γονιμότητα. Εάν σκέφτεστε να αποκτήσετε παιδιά θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν από την έναρξη της θεραπείας σας.

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

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

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zirabev

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

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

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

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

Τα διαλύματα προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την αραίωση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C, εκτός εάν τα διαλύματα προς έγχυση έχουν παρασκευαστεί σε αποστειρωμένο περιβάλλον. Όταν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε αποστειρωμένο περιβάλλον, το Zirabev είναι σταθερό στους 2°C έως 8°C για χρονικό διάστημα έως και 35 ημέρες μετά την αραίωση και για χρονικό διάστημα έως και 48 ώρες σε θερμοκρασίες που δεν υπερβαίνουν τους 30°C.

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

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

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ziraben

- Η δραστική ουσία είναι η μπεβασιζουμάμπη. Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg μπεβασιζουμάμπης.
Κάθε φιαλίδιο 4 ml περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης.
Κάθε φιαλίδιο 16 ml περιέχει 400 mg μπεβασιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, ηλεκτρικό οξύ, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80, νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Ziraben περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ziraben και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ziraben είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές έως ελαφρά ιριδίζον, άχρωμο έως ανοικτού καφέ χρώματος υγρό, σε γυάλινο φιαλίδιο με πώμα εισχώρησης από ελαστικό. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg μπεβασιζουμάμπης σε 4 ml διαλύματος ή 400 mg μπεβασιζουμάμπης σε 16 ml διαλύματος. Κάθε συσκευασία Ziraben περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Βέλγιο

Παρασκευαστής

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Grange Castle Business Park, Clondalkin, Dublin 22, Ιρλανδία

Η

Pfizer Service Company BV, Hoge Wei 10, Zaventem, 1930, Βέλγιο

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 201 100

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland
Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica
za svetovanje s področja farmacevtske
dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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