

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zirabev 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 25 mg bevacizumabot* tartalmaz milliliterenként.
100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként.
400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként.
A hígításra és egyéb kezelésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

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

Ismert hatású segédanyagok

3,0 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként.
12,1 mg nátriumot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványbarna folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A fluoropirimidin alapú kemoterápiákkal kombinációban alkalmazva a Zirabev felnőtt betegek metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómájának kezelésére javallott.

A paklitaxellel kombinációban alkalmazva a Zirabev felnőtt betegek metasztatikus emlőcarcinómájának elsővonalbeli kezelésére javallott. A további, humán epidermális növekedési faktor receptor 2 (HER2) státuszra vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

A Zirabev kapecitabinnal kombinálva az olyan, metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott, akiknél az egyéb kemoterápiás kezelési lehetőségeket, köztük a taxánokat vagy antraciklineket nem tartják megfelelőnek. Azok a betegek, akik az elmúlt 12 hónapban adjuváns taxán- és antraciklin-tartalmú kezelést kaptak, nem kezelhetők a Zirabev és kapecitabin kombinációjával. A HER2 státuszra vonatkozó további információkért lásd az 5.1 pontot.

Platina alapú kemoterápiához hozzáadva a Zirabev felnőtt betegek nem reszekálható, előrehaladott, metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőcarcinómájának elsővonalbeli kezelésére javallott a hisztológiailag túlnyomóan laphámsejtes daganatok kivételével.

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

Interferon alfa-2a-val kombinálva a Zirabev felnőtt betegek előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes carcinómájának elsővonalbeli kezelésére javallott.

A Zirabev karboplatinval és paklitaxellel kombinálva az előrehaladott (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) III B, III C és IV stádiumú) epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

A Zirabev karboplatinval és gemcitabinnal vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva a platina-érzékeny epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegeknél a betegség első kiújulásának kezelésére javallott, azoknál, akik korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF inhibitor- illetve VEGF receptort célzó kezelésben.

A Zirabev paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva kiújult, platina-rezisztens epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott azoknál, akik korábban legfeljebb két különböző kemoterápiás kezelésben részesültek és korábban nem részesültek bevacizumab- vagy egyéb VEGF inhibitor- illetve VEGF receptort célzó kezelésben (lásd 5.1 pont).

Paklitaxellel és ciszplatinnal kombinálva, illetve azoknak, akik nem kaphatnak platina-terápiát, paklitaxellel és topotekánnal kombinálva a Zirabev felnőtt betegek perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómájának kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Zirabev-et a daganatellenes szerek alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell alkalmazni.

Adagolás

Metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinoma (mCRC)

A Zirabev javasolt adagja 5 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, illetve 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Metasztatikus emlőcarcinoma (mBC)

A Zirabev javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése platina alapú kemoterápiával kombinálva

A Zirabev platina alapú kemoterápia kiegészítéseként legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül alkalmazható, amit a betegség progressziójáig Zirabev monoterápia követ.

A Zirabev javasolt adagja 7,5 mg/ttkg vagy 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

Az előnyös klinikai hatás mind a 7,5 mg/ttkg, mind a 15 mg/ttkg adagolás mellett bizonyított a nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Az EGFR aktiváló mutációval együttjáró nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése erlotinibbel kombinálva

Az EGFR mutáció vizsgálatát a kombinált Zirabev- és erlotinib- kezelés megkezdése előtt el kell végezni. Fontos, egy megfelelően validált és megbízható módszer választása az álnegatív, illetve álpozitív eredmények elkerülése érdekében.

Erlotinibbel való kombinálás esetén a Zirabev javasolt dózisa 15 mg/ttkg, 3 hetente egyszer intravénás infúzióban alkalmazva.

A kombinált erlotinib Zirabev-kezelést javasolt a betegség progressziójáig folytatni..

Az erlotinib adagolására és az alkalmazásának módjára vonatkozó információkért lásd az erlotinib teljes alkalmazási előírását.

Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes carcinoma

A Zirabev javasolt adagja 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni.

Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

Elsővonalbeli kezelés: A Zirabev karboplatinval és paklitaxellel kombinálva alkalmazandó legfeljebb 6 kezelési cikluson keresztül, majd a Zirabev-et monoterápiaként kell folytatni a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 15 hónapig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig, attól függően, hogy melyik következik be hamarabb.

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

A kiújult platina-érzékeny betegség kezelése: a Zirabev karboplatinval és gemcitabinnal kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 10 cikluson át, vagy karboplatinval és paklitaxellel kombinálva 6 cikluson keresztül, de legfeljebb 8 cikluson át alkalmazandó, amelyet Zirabev monoterápia követ a betegség progressziójáig. A Zirabev javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva.

A kiújult platina-rezisztens betegség kezelése: a Zirabev a következő szerek egyikével kombinálva alkalmazandó: paklitaxel, topotekán (hetente adva) vagy pegilált liposzómás doxorubicin. A Zirabev ajánlott dózisa 10 mg/ttkg 2 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. Ha Zirabev-et topotekánnal kombinálva adják (a topotekánt 3 hetente az 1-5. napokon adva), a Zirabev javasolt adagja 15 mg/ttkg 3 hetente egyszer, intravénás infúzióban adva. A kezelés folytatása az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig ajánlott (lásd 5.1 pont, MO2224 vizsgálat).

Cervix-carcinoma

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

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

A kezelést ajánlatos az alapbetegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatni (lásd 5.1 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegeknél nem kell az adagot módosítani.

Vesekárosodás

A biztonságosságot és a hatásosságot vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A biztonságosságot és a hatásosságot májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

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

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

Az alkalmazás módja

A Zirabev intravénás alkalmazásra szolgál. Az első adagot 90 perc alatt kell beadni intravénás infúzióban. Ha az első infúziót a beteg jól tolerálta, a második infúziót már 60 perc alatt be lehet adni. Ha a 60 perc alatt beadott infúziót a beteg jól tolerálta, az összes többi infúziót 30 perc alatt be lehet adni.

Intravénás lökés vagy bolus formájában nem alkalmazható.

Az adag mellékhatások miatt történő csökkentése nem ajánlott. Amennyiben indokolt, a kezelést véglegesen be kell fejezni, vagy átmenetileg fel kell függeszteni a 4.4 pontban leírtak szerint.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban. A Zirabev infúzió nem adható együtt, illetve nem keverhető glükózoldattal. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a – 6.1 pontban felsorolt – bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kínai hörcsög ovárium (CHO) sejtekben előállított készítmények vagy más rekombináns humán vagy humanizált antitest iránti túlérzékenység.
- Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény

nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

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

A bevacizumabbal kezelt betegeknél fokozódhat a gastrointestinalis perforatio és az epehólyag-perforatio kialakulásának veszélye. Az intraabdominalis gyulladással járó folyamat a gastrointestinalis perforatio kockázati tényezője lehet a metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegeknél, ezért az ilyen betegek kezelése során óvatosan kell eljárni. A korábbi sugárkezelés a gastrointestinalis perforatio kockázati tényezője a bevacizumabbal kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómával kezelt betegeknél, és minden gastrointestinalis perforációban szenvedő beteg kórtörténetében szerepelt korábbi sugárkezelés. A kezelést véglegesen be kell fejezni, ha a betegben gastrointestinalis perforatio alakul ki.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

A bevacizumabbal kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómában szenvedő betegeknél nő a vagina és a gastrointestinalis traktus közötti fistulák (gastrointestino-vaginalis fistulák) kialakulásának veszélye. A korábbi sugárkezelés jelentős kockázati tényezője a GI-vaginalis fistulák kialakulásának, és minden GI-vaginalis fistulában szenvedő beteg kórtörténetében szerepelt korábbi sugárkezelés. A carcinoma kiújulása a korábban besugárzott területen belül egy további fontos kockázati tényezője a GI-vaginalis fistulák kialakulásának.

Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegeknél fokozódhat a fistulák kialakulásának veszélye. Véglegesen meg kell szakítani a Zirabev-kezelést tracheo-oesophagealis (TE) fistula vagy bármilyen 4. fokozatú fistula [US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.3)] esetén. Csak kevés információ áll rendelkezésre a bevacizumab folyamatos alkalmazásáról más fistulákkal bíró betegeknél.

Olyan belső fistulák esetében, amelyek nem a gastrointestinalis traktusból indultak ki, a Zirabev-kezelés megszakítása megfontolandó.

Sebgyógyulási szövődmények (lásd 4.8 pont)

A bevacizumab hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulási folyamatot. Halálos kimenetelű, súlyos sebgyógyulási szövődményeket is jelentettek, beleértve az anastomosis-szövődményeket is. A terápiát egy nagyműtét után legalább 28 napig vagy a teljes sebgyógyulásig nem szabad elkezdni. Azoknál a betegeknél, akiknél a terápia során sebgyógyulási szövődmény alakult ki, a kezelést a seb teljes begyógyulásáig fel kell függeszteni. Elektív műtét esetén a kezelést fel kell függeszteni.

A bevacizumabbal kezelt betegeknél ritkán nekrotizáló fasciitist jelentettek, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt. Ez az állapot rendszerint sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistulaképződés következménye. Azoknál a betegeknél, akiknél nekrotizáló fasciitis alakul ki, a Zirabev-kezelést abba kell hagyni, és azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni.

Hypertonia (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek esetében a hypertonia incidenciájának növekedését észlelték. A klinikai biztonságossági adatok szerint a hypertonia incidenciája valószínűleg dózisfüggő. A már meglévő hypertóniát a Zirabev-kezelés megkezdése előtt megfelelően kontrollálni kell. A bevacizumab hatásáról nincs adat olyan betegek vonatkozásában, akiknek kontrollálatlan hypertóniájuk volt a kezelés megkezdésekor.

A kezelés során általánosan ajánlott a vérnyomást ellenőrizni.

A legtöbb esetben a hypertóniát megfelelően kontrollálták az érintett beteg egyéni körülményeihez

igazított standard antihypertensiv kezelés alkalmazásával. Diuretikum alkalmazása nem ajánlott a hypertonia kezelésére azoknál a betegeknél, akik ciszplatin alapú kemoterápiás kezelésében részesülnek. A Zirabev-kezelést véglegesen abba kell hagyni, ha az orvosilag jelentős hypertonia nem kontrollálható megfelelően az antihypertensiv terápiával, vagy ha a betegnél hypertensiv krízis vagy hypertensiv encephalopathia fejlődik ki.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása hypertoniás és nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A Zirabev-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt betegek kapcsán ritkán beszámoltak olyan jelek és tünetek kialakulásáról, amelyek a PRES-re, egy ritka neurológiai megbetegedésre utalnak, ami többek között a következő jelekkel és tünetekkel jelentkezhet: görcsök, fejfájás, megváltozott mentális státusz, látászavar vagy corticalis vakság hypertoniával kísérve vagy anélkül. A PRES diagnózisát agyi képalkotó eljárásokkal, lehetőleg mágneses rezonanciás képalkotó eljárással (MRI) meg kell erősíteni. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődik ki, a specifikus tüneteket, ezen belül a magas vérnyomást kezelni kell, a Zirabev-kezelés abbahagyása mellett. A bevacizumab-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Proteinuria (lásd 4.8 pont)

A bevacizumabbal kezelt azon betegeknél, akik anamnézisében hypertonia szerepel, fokozódhat a proteinuria kialakulásának veszélye. Vannak arra utaló adatok, hogy a proteinuria valamennyi fokozata (US National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI--CTCAE v.3]) összefüggésben lehet az adag nagyságával. Ajánlott a proteinuria tesztcsíkos módszerrel történő monitorozása a terápia megkezdése előtt és a kezelés folyamán. A bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál fordult elő 4. fokozatú proteinuria (nephrosis szindróma). Azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis szindróma alakul ki (NCI-CTCAE v3), a kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Artériás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

A klinikai vizsgálatokban az artériás thromboemboliás reakciók, így a cerebrovascularis események (CVA-k), a tranziens ischaemiás attackok (TIA-k) és a myocardialis infarctusok (MI-k) incidenciája nagyobb volt a bevacizumabot és kemoterápiát kombinációban kapó betegek esetében, mint a csak kemoterápiában részesülő betegek esetében.

Azoknál a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, akiknek az anamnézisében artériás thromboembolia vagy diabetes szerepel, vagy pedig 65 évnél idősebbek, nagyobb a kockázata annak, hogy a terápia során artériás thromboemboliás reakciók alakuljanak ki. Ezeknél a betegeknél fokozott óvatossággal kell eljárni a Zirabev-terápia során.

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

Vénás thromboembolia (lásd 4.8 pont)

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

A bevacizumab, paklitaxel és ciszplatin kombinációval kezelt perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómában szenvedő betegeknél fokozódhat a vénás thromboemboliás

reakciók kialakulásának kockázata.

A Zirabev-kezelést meg kell szakítani életveszélyes (4. fokozatú) thromboemboliás reakciók, köztük tüdőembolia esetén (NCI-CTCAE v.3). Azokat a betegeket, akiknél 3. vagy alacsonyabb fokozatú thromboemboliás reakciók lépnek fel, szoros megfigyelés alatt kell tartani (NCI-CTCAE v.3).

Vérzések

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

A kezeletlen központi idegrendszeri metasztatizáló betegeket rutinszerűen kizárták a bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból a képalkotó eljárások vagy a jelek és tünetek alapján. Ezért ilyen betegeknél a központi idegrendszeri vérzés kockázatát prospektíven nem értékelték a randomizált klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A központi idegrendszeri vérzések jeleinek és tüneteinek felismerése érdekében a betegek állapotát monitorozni kell, és a Zirabev-kezelést abba kell hagyni intracranialis vérzések esetén.

Nincsenek adatok a bevacizumab biztonságossági profiljával kapcsolatosan veleszületett haemorrhagiás diathesisben, szerzett coagulopathiában szenvedő betegek, illetve olyan betegek esetében, akik teljes dózisu antikoagulans kezelést kaptak thromboemboliájuk kezelésére a bevacizumab-terápia megkezdése előtt, mert az ilyen betegek ki voltak zárva a klinikai vizsgálatokból. Ezért az ilyen betegek esetében óvatosságra van szükség a terápia megkezdése előtt. Azoknál a betegeknél viszont, akiknél vénás thrombosis alakult ki a terápia során, úgy tűnt, hogy nem fordult elő nagyobb arányban 3. vagy magasabb fokozatú vérzés, ha teljes dózisu warfarint és bevacizumabot kaptak egyidejűleg (NCI-CTCAE v.3).

Tüdővérzés/haemoptysis

A bevacizumabbal kezelt, nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeket veszélyeztetheti a súlyos, és egyes esetekben fatális kimenetelű tüdővérzés/haemoptysis. Azok a betegek, akiknél a közelmúltban tüdővérzés/haemoptysis alakult ki (> 2,5 ml piros vér), nem kaphatnak Zirabev-kezelést.

Pangásos szívelégtelenség (lásd 4.8 pont)

A klinikai vizsgálatok során a pangásos szívelégtelenségnek megfelelő reakciókat jelentettek. Az észlelt eltérések a bal kamrai ejekciós frakció tünetmentes csökkenésétől a tünetekkel járó, kezelést vagy hospitalizációt igénylő pangásos szívelégtelenségig terjedtek. Óvatosan kell eljárni klinikailag jelentős cardiovascularis betegségekben, mint például meglévő koszorúér-betegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek Zirabev-vel történő kezelése során.

A legtöbb beteg, akinél pangásos szívelégtelenség alakult ki, metasztatikus emlőcarcinómában szenvedett és előzőleg antraciklin-kezelést, a bal mellkasfalat érintő sugárkezelést kapott vagy más, a pangásos szívelégtelenség kialakulását kiváltó egyéb kockázati tényezők voltak jelen náluk.

Az AVF3694g vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik antraciklin-kezelést kaptak, de korábban nem részesültek antraciklin-kezelésben, a bármilyen fokozatú pangásos szívelégtelenség előfordulása nem volt gyakoribb az antraciklin + bevacizumab csoportban, mint a csak antraciklinnel kezelt csoportban. A 3-as vagy magasabb fokozatú pangásos szívelégtelenség reakciók kissé gyakrabban voltak észlelhetők a kemoterápiával kombinált bevacizumabbal kezelt betegeknél, mint a csak kemoterápiával kezelt betegeknél. Ez megfelel a metasztatikus emlőcarcinómában végzett egyéb vizsgálatokban részt vevő, egyidejű antraciklin-kezelésben nem részesülő betegeknél megfigyelt eredményeknek is (NCI-CTCAE v.3) (lásd 4.8 pont).

Neutropenia és fertőzések (lásd 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló, illetve anélkül fellépő fertőzés (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is) megnövekedett arányát észlelték az egyes myelotoxikus kemoterápiás kezelések és a bevacizumab kombinációjával kezelt betegeknél azokhoz képest, akiket csak kemoterápiával kezeltek. Ezt főleg platina vagy taxán alapú kezelésekkel kombinált alkalmazásnál tapasztalták, nem kissejtes tüdőcarcinoma, metasztatikus emlőcarcinoma kezelése során, illetve paklitaxellel és topotekánnal kombinált alkalmazás esetén perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinoma kezelése során.

Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot)/infúzióval kapcsolatos reakciók (lásd 4.8 pont)

A betegeknél fennállhat az infúziós/túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot) kialakulásának kockázata. A betegek szoros megfigyelése javasolt a bevacizumab alkalmazása közben és azt követően, hasonlóan bármely más, terápiás célból adott, humanizált monoklonális antitestet tartalmazó infúzióhoz. Ha ilyen reakció fellép, az infúzió adagolását abba kell hagyni, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni. Szisztémás premedikáció nem indokolt.

Állkapocs-osteonecrosis (lásd 4.8 pont)

Állkapocs-osteonecrosis-eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt daganatos betegeknél, akiknek többsége korábban vagy egyidejűleg intravénás biszfoszfonát-kezelést kapott, amivel összefüggésben az állkapocs-osteonecrosis azonosított kockázat. Óvatosan kell eljárni a Zirabev és intravénás biszfoszfonátok egyidejű vagy egymást követő alkalmazásánál.

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

Intravitrealis alkalmazás

A Zirabev-et nem intravitrealis alkalmazásra tervezték.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Súlyos szemészeti nemkívánatos események egyedi és csoportos eseteit is jelentették a bevacizumab nem jóváhagyott intravitrealis alkalmazását követően, amit a daganatos betegek intravénás kezelésére jóváhagyott injekciós üvegekből készítettek el. Ezen események közé tartozik a fertőzőes endophthalmitis, intraocularis gyulladás, úgy, mint steril endophthalmitis, uveitis és vitritis, retinaleválás, a retina pigmenthámjának szakadása, megnövekedett intraocularis nyomás, intraocularis vérzés, úgy, mint üvegtestbevérzés vagy retinális vérzés, kötőhártyavérzés. Ezek közül egyes reakciók különböző fokú látásvesztést, köztük állandó vakságot eredményeztek.

Szisztémás hatások intravitrealis alkalmazást követően

Intravitrealis anti-VEGF terápiát követően a keringő VEGF koncentrációjának csökkenését igazolták. A VEGF-inhibitorok intravitrealis injektlását követően szisztémás mellékhatásokat, például nem ocularis haemorrhagiát, artériás thromboemboliás reakciókat jelentettek.

Petefészek-elégtelenség/termékenység

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

Segédanyagok

Ez a készítmény 3 mg nátriumot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,15%-ának felnőtteknél.

Ez a készítmény 12,1 mg nátriumot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,61%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes szerek hatása a bevacizumab farmakokinetikájára

Egy populáció-farmakokinetikai analízis eredményei alapján kemoterápiával történő együttes alkalmazás során a bevacizumab farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős interakciót nem figyeltek meg. Nem volt sem statisztikailag szignifikáns, sem klinikailag releváns különbség a bevacizumab clearance-ében olyan betegeknek, akik a bevacizumabot monoterápiában kapták, azokhoz a betegekhez hasonlítva, akik a bevacizumabot interferon alfa-2a-val, erlotinibbel vagy kemoterápiás szerrel (IFL, 5-FU/LV, karboplatin/paklitaxel, kapecitabin, doxorubicin vagy ciszplatin/gemcitabin) kombinálva kapták.

A bevacizumab hatása más daganatellenes szerek farmakokinetikájára

A bevacizumabbal együtt alkalmazott interferon alfa-2a, erlotinib (és aktív metabolitja, az OSI-420) vagy a kemoterápiás szerek, mint például az irinotekán (és aktív metabolitja, az SN38), kapecitabin, oxaliplatin (a szabad- és teljes platinamennyiség mérésével meghatározva) és ciszplatin farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős interakciót nem figyeltek meg. A bevacizumabnak a gemcitabin farmakokinetikájára kifejtett hatására vonatkozóan nem lehet következtetéseket levonni.

Bevacizumab és szunitinib-malát kombinációja

Két klinikai vizsgálatban, amelyben metasztatikus vesesejtes carcinomában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumab (10 mg/ttkg kéthetente) és szunitinib-malát (50 mg naponta) kombinációjával, 19 beteg közül 7 betegnél jelentettek microangiopathiás haemolitikus anaemiát (MAHA).

A MAHA egy haemolitikus rendellenesség, ami a vörösvértestek fragmentációjával, anaemiával és thrombocytopeniával járhat. Ezenkívül hypertóniát (a hypertensiv krízist is beleértve), kreatininszint-emelkedést és neurológiai tüneteket is megfigyeltek néhány betegnél. A bevacizumab és szunitinib-malát alkalmazásának megszakítása után minden tünet megszűnt (lásd Hypertonia, Proteinuria, PRES a 4.4 pontban).

Kombináció platina vagy taxán alapú kezelésekkel (lásd 4.4 és 4.8 pont)

Súlyos neutropenia, lázas neutropenia vagy súlyos neutropeniával társuló (beleértve néhány halálos kimenetelű esetet is), illetve anélkül fellépő fertőzés megnövekedett arányát észlelték főleg platina vagy taxán alapú terápiákkal kezelt betegeknek, nem kissejtes tüdőcarcinoma és metasztatikus emlőcarcinoma kezelése során.

Sugárkezelés

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

EGFR monoklonális antitestek bevacizumab-tartalmú kemoterápiás sémákkal kombinálva

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Az EGFR monoklonális antitesteket bevacizumab-tartalmú

kemoterápiával nem szabad együtt adni a metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinoma kezelésére. A metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegekkel végzett randomizált, III. fázisú vizsgálatok, a PACCE és a CAIRO-2 eredményei szerint a panitumumab, illetve cetuximab anti-EGFR monoklonális antitest együttes alkalmazása bevacizumab plusz kemoterápia kombinációjával rövidebb progressziómentes túléléshez és/vagy teljes túléléshez és megnövekedett toxicitáshoz vezet a bevacizumab plusz kemoterápia kombináció önmagában történő alkalmazásához képest.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt (és még akár 6 hónapig a kezelést követően).

Terhesség

A bevacizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ klinikai vizsgálatokból. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást, beleértve malformációkat igazoltak (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy az IgG-k átjutnak a placentán, ezért feltételezhető, hogy a bevacizumab gátolja az angiogenezist a magzatban, és így a terhesség alatt alkalmazva vélhetően súlyos születési rendellenességet okoz. A forgalomba hozatal után magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nők esetében (lásd 4.8 pont). A bevacizumab ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a bevacizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel az anyai IgG átjut az anyatejbe és a bevacizumab károsan befolyásolhatja a magzat növekedését és fejlődését (lásd 5.3 pont), a szoptatást a terápia alatt abba kell hagyni, és az utolsó bevacizumab-adag beadása után még legalább hat hónapig nem szabad szoptatni.

Termékenység

Állatokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a bevacizumab káros hatással lehet a női termékenységre (lásd 5.3 pont). Egy III. fázisú, vastagbél-carcinomás betegek adjuváns kezelésére irányuló vizsgálatban egy menopauza előtti nőknél végzett alvizsgálat azt mutatta, hogy az újonnan kialakuló petefészek-elégtelenség incidenciája magasabb a bevacizumab csoportban, mint a kontroll csoportban. A bevacizumab-kezelés megszakítása után a petefészek működése a betegek többségénél helyreállt. A bevacizumab termékenységre gyakorolt hosszú távú hatásai nem ismertek.

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

A bevacizumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor aluszékonyságot és syncopét jelentettek a bevacizumab alkalmazása során (lásd 4.8 pont, 1. táblázat). Amennyiben a betegek olyan tüneteket tapasztalnak, amelyek befolyásolják a látásukat, a koncentráció- vagy reakciókészségüket, a tünetek enyhüléséig nem tanácsos gépjárművet vezetniük vagy gépeket kezelniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A bevacizumab biztonságossági profilját több mint 5700, különböző malignus betegségben szenvedő

beteg adatainak alapján állapították meg, akiket a klinikai vizsgálatokban elsősorban bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezeltek.

A legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:

- Gastrointestinalis perforatio (lásd 4.4 pont).
- Vérzés, beleértve a tüdővérzést/haemoptysist is, ami gyakrabban fordul elő nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).
- Artériás thromboembolia (lásd 4.4 pont).

Az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve a leggyakoribb mellékhatások a bevacizumabbal kezelt betegek esetében a következők voltak: hypertonia, kimerültség vagy asthenia, hasmenés és hasi fájdalom.

A klinikai biztonságossági adatok analízise szerint a hypertonia és a proteinuria előfordulása a bevacizumab-terápia során valószínűleg dóziszfüggő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ebben a részben felsorolt mellékhatások gyakoriságának osztályozása a következő gyakorisági kategóriák szerint történik: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az 1. és 2. táblázat azokat a mellékhatásokat sorolja fel, a MedDRA rendszer szerinti szervrendszerenkénti csoportosításban, amelyek összefüggtek a bevacizumab különböző kemoterápiás sémákkal kombinált alkalmazásával, többféle indikációban történt kezelés esetén.

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

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

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat tartalmazza gyakoriság alapján. A súlyos reakciók definíció alapján azok a mellékhatások, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséget mutatnak az NCI-CTCAE 3–5. fokozatú reakciókban. A 2. táblázat azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja klinikailag jelentősnek vagy súlyosnak minősített.

A forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatásokat az 1. táblázat és a 2. táblázat is tartalmazza. Részletes információ ezekről a forgalomba hozatali követően tapasztalt mellékhatásokról a 3. táblázatban található.

A mellékhatások bármely indikációban észlelt legmagasabb incidenciának megfelelően kerültek be az alábbi táblázatok megfelelő gyakorisági kategóriába.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Néhány mellékhatás a kemoterápia során is gyakran észlelhető; azonban a bevacizumab súlyosbíthatja ezeket a reakciókat, amikor kemoterápiával kombinálják. Ilyenek például a

pegilált liposzómás doxorubicin vagy kapecitabin mellett a palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, a paklitaxel vagy oxaliplatin mellett a perifériás szenzoros neuropathia, a paklitaxel mellett a körömbetegségek vagy a hajhullás, illetve az erlotinib mellett a paronychia kialakulása.

1. táblázat Mellékhatások gyakoriság alapján

Szervrendszer- osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis, abscessus ^{b,d} , cellulitis, fertőzés, húgyúti fertőzések		Nekrotizáló fasciitis ^a		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázás neutropenia, leukopenia, neutropenia ^b , thrombocytopenia	Anaemia, lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúzióval kapcsolatos reakciók ^{a,b,d}		Anafilaxiás sokk ^{a,d}		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Anorexia, hypomagnesaemia, hyponatraemia	Dehidratáció				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás szenzoros neuropathia ^b , dysarthria, fejfájás, dysgeusia	Cerebrovascularis történés, syncope, aluszékonyág		Posterior reverzibilis encephalopat hia szindróma ^{a,b,d}	Hyperszenzití v encephalopath ia ^a	
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Szembetegség, fokozott könnyezés					
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség ^{b,d} , supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^{b,d} , thromboembolia (vénás) ^{b,d}	Thromboembolia (artériás) ^{b,d} , vérzés ^{b,d} , mélyvénás thrombosis				<u>Aneurysma és arteria-dissectio.</u> Renalis thromboticus microangiopathia ^{a,b}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dyspnoea, rhinitis, epistaxis, köhögés	Tüdővérzés/haem optysis ^{b,d} , tüdőembolia, hypoxia, dysphonia ^a				Pulmonalis hypertonia ^a , orrsővény- perforatio ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Rectalis vérzés, stomatitis, constipatio, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom	Emésztőrendszeri perforatio ^{b,d} , bélperforatio, ileus, bélelzáródás, recto-vaginalis fistulák ^{d,e} , emésztőrendszeri rendellenesség, proctalgia				Emésztőrendszeri fekély ^a
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció ^{a,b}

Szervrendszer- osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Sebgyógyulási szövődmények ^{b,d} , dermatitis exfoliativa, száraz bőr, bőr elszíneződése	Palmaris-plantaris erythrodysesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia, myalgia	Fistula ^{b,d} , izomgyengeség, hátfájás				Állkapocs osteonecrosis ^{a,b} , nem mandibularis osteonecrosis ^{a,f}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Proteinuria ^{b,d}					
A némi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Petefészek-elégtelenség ^{b,c,d}	Kismencedei fájdalom				
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek ^{a,b}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, fáradtság, láz, fájdalom, nyálkahártyagyulladás	Lethargia				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés					

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

^a A további információkat lásd 3. táblázat, „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások”.

^b Az elnevezések az események egy csoportját jelentik, amelyek inkább orvosi terminológiák, nem pedig egyetlen betegségek vagy MedDRA által javasolt kifejezések. Az orvosi kifejezések ezen csoportjába tartozhatnak az azonos patofiziológiával rendelkező események (pl. artériás thromboemboliás reakciók, beleértve a cerebrovasculáris történéseket, a myocardialis infarctust, a tranziens ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

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

^d A kiegészítő információkat lásd alább a „További információk egyes kiválasztott súlyos mellékhatásokról” részben.

^e A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

^f Kizárólag gyermekek esetében figyelték meg.

2. táblázat Súlyos mellékhatások gyakoriság alapján

Szervrendszer- osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Sepsis, cellulitis, abscessus ^{a,b} , fertőzés, húgyúti fertőzések				Nekrotizáló fasciitis ^c
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Láz neutropenia, leukopenia, neutropenia ^a , thrombocytopenia	Anaemia, lymphopenia				
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység, infúzióval kapcsolatos		Anafilaxiás sokk ^{b,c}		

Szervrendszer osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
		reakciók ^{a,b,c}				
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Dehidratáció, hyponatraemia				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Peripheriás szenzoros neuropathia ^a	Cerebrovasculáris történés, syncope, aluszékonyság, fejfájás				Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ^{a,b,c} , hypertensiv encephalopathia ^c
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Pangásos szívelégtelenség ^{a,b} , supraventricularis tachycardia				
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^{a,b}	Thromboembolia (artériás) ^{a,b} , vérzés ^{a,b} , thromboembolia (véna) ^{a,b} , mélyvénás thrombosis				<u>Aneurysma és arteria-dissectio</u> , Renalis thromboticus microangiopathia ^{a,b,c}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Tüdővérzés/haemoptysis ^{a,b} , tüdőembolia, epistaxis, dyspnoea, hypoxia				Pulmonalis hypertonia ^c , orrsövényperforatio ^c
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom	Bélperforatio, ileus, bélelzáródás, recto-vaginalis fistulák ^{c,d} , emésztőrendszeri rendellenesség, stomatitis, proctalgia				Gastrointestinalis perforatio ^{a,b} , gastrointestinalis fekély ^c , rectalis vérzés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						Epehólyag perforáció ^{b,c}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Sebgyógyulási szövődmények ^{a,b} , palmaris-plantaris erythrodysesthesia szindróma				
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Fistula ^{a,b} , myalgia, arthralgia izomgyengeség, hátfájás				Állkapocs osteonecrosis ^{b,c}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria ^{a,b}				
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos		Kismencedei fájdalom				Petefészek-elégtelenség ^{a,b}

Szervrendszer osztály	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka	Gyakoriság nem ismert
betegségek és tünetek						
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek						Magzati fejlődési rendellenességek ^{a,c}
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia, kimerültség	Fájdalom, lethargia, nyálkahártyagyulladás				

A 2. táblázat a súlyos mellékhatásokat tartalmazza gyakoriság alapján. A súlyos reakciók definíció alapján azok a mellékhatások, amelyek klinikai vizsgálatokban a kontroll karhoz képest legalább 2%-os különbséget mutatnak az NCI-CTCAE 3–5. fokozatú reakciókban. A 2. táblázat azokat a mellékhatásokat is tartalmazza, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja klinikailag jelentősnek vagy súlyosnak minősített. Ezeket a klinikailag jelentősnek minősített mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban jelentették, azonban az NCI-CTCAE 3–5. fokozatú reakciók előfordulása a kontroll karhoz képest nem érte el a legalább 2%-os különbséget. A 2. táblázat tartalmazza a csak forgalomba hozatalt követően tapasztalt klinikailag jelentős mellékhatásokat is, ezért a gyakoriság és az NCI-CTCAE súlyossági fokozat nem ismert. Ezeket a klinikailag jelentős mellékhatásokat a 2. táblázat „Gyakoriság nem ismert” oszlopa tartalmazza.

^a Az elnevezések az események egy csoportját fejezik ki, amelyek inkább orvosi terminológiák, nem pedig egyetlen betegségek vagy MedDRA által javasolt kifejezések. Az orvosi kifejezések ezen csoportjába tartozhatnak az azonos patofiziológiával rendelkező események (pl. artériás thromboemboliás reakciók, beleértve a cerebrovascularis történéseket, a myocardialis infarctust, a tranziens ischaemiás attackot és más artériás thromboemboliás reakciókat).

^b A kiegészítő információkat lásd alább a „További információk egyes kiválasztott súlyos mellékhatásokról” részben.

^c A további információkat lásd 3. táblázat, „A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások”.

^d A gastrointestino-vaginalis fistulák csoportján belül a recto-vaginalis fistulák a leggyakoribbak.

Kiválasztott súlyos mellékhatások leírása

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

Bevacizumab-kezelés esetén súlyos gastrointestinalis perforációk fordultak elő.

A klinikai vizsgálatok során a gastrointestinalis perforatio 1%-nál kisebb incidenciájáról számoltak be nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinómában, legfeljebb 1,3%-os incidenciáról a metasztatikus emlőcarcinómában, legfeljebb 2,0%-os incidenciáról a metasztatikus vesesejtes carcinómában vagy petefészek-carcinómában szenvedő betegeknél, valamint legfeljebb 2,7%-os incidenciáról (beleértve a gastrointestinalis fistulát és tályogot) metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegeknél. Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálat (GOG-0240 vizsgálat) során a betegek 3,2%-ánál jelentettek gastrointestinalis perforációkat (összes súlyossági fokozat). Ezen betegek mindegyike korábban kismencedei sugárkezelésben részesült. Ezen események megjelenési formája és súlyossága különböző volt, a natív hasi röntgenen látható szabad levegőtől kezdve, amely kezelés nélkül rendeződött, a végzetes kimenetelű, hasi abscessussal társuló intestinalis perforációig változott. Néhány esetben alapbetegségként hasüregi gyulladás állt fenn, ami vagy gyomorfekély, tumor necrosis, diverticulitis, vagy pedig kemoterápia által okozott colitis következtében lépett fel.

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

A bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban gastrointestinalis fistulákat (összes súlyossági fokozat) legfeljebb 2%-os incidenciával jelentettek metasztatikus vastagbél-, végbélcarcinómában

és petefészek-carcinómában szenvedő betegeknél, de kevésbé gyakran más típusú daganatokkal bíró betegeknél is közöltek.

GI-vaginalis fistulák a GOG-0240 vizsgálatban

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztitikus cervix-carcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban a GI-vaginalis fistulák incidenciája 8,3% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, és 0,9% a kontroll csoportba tartozó betegek esetében, ezeknek a betegeknek mindegyike korábban kismedencei sugárkezelésben részesült. A bevacizumab + kemoterápiával kezelt csoportban a GI-vaginalis fistulák előfordulása gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akiknél a korábban besugárzott területen belül újult ki a betegsége (16,7%), szemben azokkal a betegekkel, akik nem részesültek korábban sugárterápiában és/vagy a korábban besugárzott területen belül nem újult ki a betegségük (3,6%). A csak kemoterápiában részesülő kontroll csoportra vonatkozóan ugyanez az előfordulási gyakoriság 1,1% vs. 0,8% volt. Azoknál a betegeknél, akiknél GI-vaginalis fistula alakul ki, bélelzáródás is előfordulhat, és sebészi beavatkozás, valamint sztómán át történő tehermentesítés válhat szükségessé.

Nem gastrointestinalis fistulák (lásd 4.4 pont)

A bevacizumab alkalmazása súlyos fistulákkal, ezen belül halálos kimenetelű reakciókkal járt.

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztitikus cervix-carcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) a nem gastrointestinalis-vaginalis, vesicalis vagy a női genitális traktussal kapcsolatos fistulák incidenciája 1,8% volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél és 1,4% a kontroll csoportba tartozó betegek esetében.

Nem gyakran ($\geq 0,1\% - < 1\%$) a gastrointestinalis traktuson kívül kialakuló (pl. bronchopleuralis és biliaris) fistulákat ugyancsak megfigyeltek a különböző indikációkban. Fistulákat a forgalomba hozatalt követően is jelentettek.

A reakciókat a bevacizumab-kezelés alatt különböző időpontokban jelentették, melyek a bevacizumab-kezelés megkezdésétől számított egy héttől 1 évnél hosszabb időn túl is jelentkeztek. A reakciók nagy része a kezelés első 6 hónapjában fordult elő.

Sebgyógyulás (lásd 4.4 pont)

Mínt hogy a bevacizumab hátrányosan befolyásolhatja a sebgyógyulást, azokat a betegeket, akiknek 28 napon belül nagyműtétjük volt, kizárták a III. fázisú klinikai vizsgálatokból.

A metasztitikus vastagbél- vagy végbélcarcinoma klinikai vizsgálataiban nem fokozódott a posztoperatív vérzés vagy sebgyógyulási szövődmények kockázata olyan betegeknél, akik a bevacizumab-kezelés megkezdése előtt 28-60 nappal nagyműtéten estek át. A nagyműtétet követő 60 napon belül előforduló posztoperatív vérzés és sebgyógyulási szövődmények megnövekedett incidenciáját észlelték, ha a beteget a műtét idején bevacizumabbal kezelték. Az incidenciák 10% (4/40) és 20% (3/15) között változtak.

Súlyos sebgyógyulási szövődményeket jelentettek, beleértve az anastomosist érintő szövődményeket is, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Lokálisan recidiváló és metasztitikus emlőcarcinoma vizsgálatokban 3–5. fokozatú sebgyógyulási szövődményeket a bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 1,1%-ánál figyeltek meg, míg a kontroll karon ez a betegek legfeljebb 0,9%-ánál fordult elő (NCI-CTCAE v.3).

Petefészek-carcinómában végzett klinikai vizsgálatokban 3–5. fokozatú sebgyógyulási szövődményeket a bevacizumab-karon levő betegek legfeljebb 1,8%-ánál figyeltek meg, míg a kontroll karon ez az arány 0,1% volt (NCI-CTCAE v.3).

Hypertonia (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban, a JO25567 vizsgálat kivételével, a bevacizumabot alkalmazó karokon a hypertonia (mindegyik fokozat) teljes incidenciája legfeljebb 42,1%, míg a kontroll csoportban legfeljebb 14% volt. Az NCI-CTC 3. és 4. fokozatú hypertonia teljes incidenciája a bevacizumabbal kezelt betegek körében 0,4% és 17,9% között volt. 4. fokozatú hypertonia (hypertensív krízis) a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 1,0%-ánál, míg az ugyanazzal a kemoterápiával önmagában kezelt betegek legfeljebb 0,2%-ánál fordult elő.

A JO25567 vizsgálatban, az EGFR aktiváló mutációjával együtt járó nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegek esetében a hypertonia összes fokozatát az első vonalbeli kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 77,3%-ánál, míg a csak erlotinibbal kezelt betegek 14,3%-ánál figyelték meg. 3. fokozatú hypertonia a kombinált bevacizumab- és erlotinib-kezelésben részesülő betegek 60,0%-ánál, míg a csak erlotinib-kezelésben részesülő betegek 11,7%-ánál fordult elő. 4. és 5. fokozatú hypertoniás esemény nem fordult elő.

A hypertoniát *per os* vérnyomáscsökkentőkkel, pl. angiotenzin-konvertáló enzimgátlókkal, diuretikumokkal és kalciumcsatorna-blokkolókkal általában megfelelően lehetett kontrollálni. Emiatt ritkán került sor a bevacizumab-kezelés megszakítására vagy hospitalizációra.

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

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

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (lásd 4.4 pont)

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

Azoknál a betegeknél, akiknél PRES fejlődik ki, a tünetek korai felismerése és azonnali, megfelelő specifikus kezelése pl. a hypertonia kontrollja (amennyiben súlyos, nem kontrollált hypertoniával társul), valamint a bevacizumab-terápia megszakítása javasolt. A tünetek rendszerint megszűnnek vagy javulnak a kezelés megszakítása után néhány napon belül, azonban néhány beteg neurológiai maradványtüneteket tapasztalt. A bevacizumab-kezelés ismételt elkezdésének biztonságossága nem ismert olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES jelentkezett.

Klinikai vizsgálatok körében 8 PRES esetet jelentettek. A nyolcból kettő esetben nem történt radiológiai megerősítés MRI vizsgálat által.

Proteinuria (lásd 4.4 pont)

A klinikai vizsgálatokban proteinuriát a bevacizumabbal kezelt betegek 0,7%–54,7%-ánál jelentettek.

A proteinuria súlyossága a klinikailag tünetmentes, átmeneti, nyomokban észlelhető proteinuriától a nephrosis szindrómáig terjedt, túlnyomó többségük 1. fokozatú proteinuria volt (NCI-CTCAE v.3). 3. fokozatú proteinuriát a kezelt betegek legfeljebb 10,9%-ánál jelentettek. 4. fokozatú proteinuria (nephrosis szindróma) a kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál fordult elő. A Zirabev-kezelés megkezdése előtt javasolt a proteinuria vizsgálata. Ha a vizelet proteinszintje ≥ 2 g/24 óra volt, akkor a legtöbb klinikai vizsgálatban a bevacizumab adását mindaddig felfüggesztették, amíg az

vissza nem tért a < 2 g/24 óra szintre.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

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

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómában szenvedő betegekkal végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú vérzéseket jelentettek a kombinált bevacizumab-, paklitaxel- és topotekán-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 8,3%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 4,6%-ánál.

A klinikai vizsgálatokban észlelt vérzéses reakciók elsősorban tumorról kapcsolatos vérzések (lásd alább) és enyhe mucocutan vérzések (pl. orrvérzés) voltak.

Tumorról kapcsolatos vérzés (lásd 4.4 pont)

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

Nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő betegeknél (leszámítva a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú betegeket), a különböző fokozatú reakciók gyakorisága legfeljebb 9,3% volt a bevacizumab plusz kemoterápia kombinációjával kezelt betegeknél, a csak kemoterápiával kezelt betegeknél észlelt legfeljebb 5%-kal szemben. 3–5. fokozatú reakciókat a bevacizumab plusz kemoterápia kombinációjával kezelt betegek legfeljebb 2,3%-ánál, míg a csak kemoterápiás kezelésben részesülő csoportban a betegek kevesebb, mint 1%-ánál figyeltek meg (NCI-CTCAE v.3). A nagyfokú vagy masszív tüdővérzés/haemoptysis hirtelen léphet fel, és a súlyos tüdővérzések legfeljebb kétharmada halálos kimenetelű volt.

Emésztőrendszeri vérzéseket, beleértve végbélvérzést és melaenát jelentettek vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegeknél, és ezeket a tumorról összefüggő vérzéseknek tekintették.

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

A központi idegrendszeri vérzés előfordulásának gyakoriságát kezeletlen CNS metasztatizis, bevacizumabot kapó betegeknél prospektíven nem értékelték randomizált klinikai vizsgálatokban. Különböző típusú tumorokban szenvedő betegeken végzett, 13 lezárt, randomizált vizsgálat adatain alapuló feltáró, retrospektív analízis szerint 91, bevacizumabbal kezelt agyi metasztatizisos beteg közül 3 betegnél (3,3%) tapasztaltak CNS vérzést (mind 4. fokozatú), szemben a 96, bevacizumabbal nem kezelt beteg közül tapasztalt egy (1%) esettel (5. fokozatú). Két további vizsgálatban, amelyben már kezelt agyi metasztatizisos betegeket vizsgáltak (kb. 800 beteg részvételével), az időközi biztonságossági elemzés idejéig a 83, bevacizumabbal kezelt beteg közül egy esetben (1,2%) jelentettek 2. fokozatú CNS vérzést (NCI-CTCAE v.3).

Az összes klinikai vizsgálatot figyelembe véve mucocutan vérzés a bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 50%-ánál fordult elő. Ezek közül a leggyakrabban előforduló vérzés a

NCI-CTCAE v.3 1. fokozatú orrvérzés volt, mely 5 percnél rövidebb ideg tartott, orvosi beavatkozás nélkül megszűnt és nem volt szükség a bevacizumab-kezelés semmiféle változtatására. A klinikai biztonságossági adatok alapján az enyhe mucocutan vérzés (pl. orrvérzés) incidenciája dózisfüggő lehet.

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

Thromboembolia (lásd 4.4 pont)

Artériás thromboembolia

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

A klinikai vizsgálatokban a bevacizumabot alkalmazó karokon az artériás thromboembolia teljes incidenciája legfeljebb 3,8%, míg a kemoterápiás kontroll csoportban legfeljebb 2,1% volt. Halálos kimenetelű eseteket a bevacizumabbal kezelt betegek 0,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek 0,5%-ánál jelentettek. Cerebrovasculáris eseményeket (beleértve a tranzienis ischaemiás attackokat) a bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 2,7%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,5%-ánál jelentettek. Myocardialis infarktust a bevacizumabbal kombinált kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 1,4%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 0,7%-ánál jelentettek.

Az AVF2192g klinikai vizsgálatba, amelyben a bevacizumabot 5-fluorouracil/folinsavval kombinálva vizsgálták, olyan metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegeket vontak be, akiknél irinotekán-kezelés nem volt alkalmazható. Ebben a vizsgálatban artériás thromboemboliás reakciókat figyeltek meg a bevacizumabbal kezelt betegek 11%-ánál (11/100), míg a kemoterápiával kezelt kontroll-csoportban a betegek 5,8%-ánál (6/104).

Vénás thromboembolia

A klinikai vizsgálatokban a vénás thromboemboliás reakciók incidenciája a bevacizumab és kemoterápia kombinációjával kezelt csoportban és a csak kemoterápiával kezelt kontroll csoportban hasonló volt. A vénás thromboemboliás reakciók között mélyvénás thrombosis, tüdőembolia és thrombophlebitis fordult elő.

A vénás thromboemboliás reakciók teljes incidenciája 2,8% – 17,3% között volt a bevacizumabbal kezelt betegeknél, míg 3,2% – 15,6% között volt a kontroll karoknál az összes indikációra kiterjedő klinikai vizsgálatokban.

3–5. súlyossági fokozatú (NCI-CTCAE v.3) vénás thromboemboliás reakciókat a kemoterápiával és bevacizumabbal kezelt betegek legfeljebb 7,8%-ánál, míg a csak kemoterápiával kezelt betegek legfeljebb 4,9%-ánál jelentettek (az összes indikációban, kivéve a perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómát).

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinómában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú vénás thromboemboliát jelentettek a kombinált bevacizumab-, paklitaxel- és ciszplatin-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 15,6%-ánál, míg a paklitaxellel és ciszplatinnal kezelt betegek legfeljebb 7,0%-ánál.

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

Pangásos szívelégtelenség

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

A legtöbb olyan betegnél, akiknél a metasztatikus emlőcarcinoma vizsgálatok során pangásos szívelégtelenség alakult ki, megfelelő orvosi kezelés után a tünetek és/vagy a bal kamrai működés javult.

A bevacizumabbal végzett legtöbb klinikai vizsgálatban a terápia megkezdésekor NYHA (New York Heart Association) II–IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegek ki voltak zárva a vizsgálatból, ezért a pangásos szívelégtelenség kockázatára vonatkozóan nincs adat ebben a populációban.

A korábbi antraciklin-expozíció és/vagy a mellkasfal előzetes besugárzása, mint lehetséges kockázati tényező szerepelhet a pangásos szívelégtelenség kifejlődése szempontjából.

A pangásos szívelégtelenség megnövekedett incidenciáját figyelték meg egy klinikai vizsgálatban, amelyben diffúz, nagy B-sejtes lymphomában szenvedő betegeket kezeltek bevacizumabbal és 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív dózisú doxorubicinnel. Ebben a III. fázisú klinikai vizsgálatban a rituximab/ciklofoszfamid/doxorubicin/vinkrisztin/prednizon (R-CHOP) plusz bevacizumab kezelést hasonlították össze a bevacizumab nélküli R-CHOP kezeléssel. Míg a pangásos szívelégtelenség incidenciája mindkét karon a doxorubicin terápianál korábban megfigyelt érték felett volt, ez a ráta magasabb volt az R-CHOP plusz bevacizumab karon. Ezen eredmények alapján a megfelelő cardialis vizsgálatmódszerekkel végzett szoros klinikai megfigyelés megfontolandó azoknál a betegeknél, akik 300 mg/m²-nél nagyobb kumulatív doxorubicin dózist kaptak bevacizumabbal kombinálva.

Túlérzékenységi reakciók (beleértve az anafilaxiás sokkot)/ infúzióval kapcsolatos reakciók (lásd 4.4 pont és A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok című rész alább)

Néhány klinikai vizsgálatban anaphylaxiás és anaphylactoid-típusú reakciókat gyakrabban jelentettek azoknál a betegeknél, akik a bevacizumabot kemoterápiával kombinálva kapták, azokhoz a betegekhez képest, akiknél a kemoterápiát önmagában alkalmazták. Ezen reakciók incidenciája néhány bevacizumabbal végzett klinikai vizsgálatban gyakori (maximum 5% a bevacizumabbal kezelt betegeknél).

Fertőzések

Egy perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix-carcinomában szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (GOG-0240) 3–5. fokozatú fertőzéseket jelentettek a kombinált bevacizumab-, paklitaxel- és topotekán-kezelésben részesülő betegek legfeljebb 24%-ánál, míg a paklitaxellel és topotekánnal kezelt betegek legfeljebb 13%-ánál.

Petefészek elégtelenség/termékenység (lásd 4.4 és 4.6 pont)

Az NSABP C-08 III. fázisú vizsgálatban, ahol a bevacizumabot a vastagbél-carcinomában szenvedő

betegek adjuváns kezelésére alkalmazták, az újonnan kialakuló – 3 vagy több hónapig tartó amenorrhoea, ≥ 30 mIU/ml FSH-szint és negatív szérumban β -HCG terhességi teszt alapján meghatározott – petefészek-elégtelenség incidenciáját értékelték 295 menopauza előtti nőnél. Újonnan kialakuló petefészek-elégtelenséget az mFOLFOX-6 csoportban a betegek 2,6%-ánál jelentettek, szemben az mFOLFOX-6 + bevacizumab csoportban észlelt 39%-kal. A bevacizumab-kezelés megszakítása után az értékelt nők 86,2%-ánál a petefészek működése helyreállt. A bevacizumab termékenységére gyakorolt hosszú távú hatásai nem ismertek.

Laboratóriumi eltérések

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

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

A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a szérumban kreatininszint proteinuriával együtt járó, vagy anélkül tapasztalható átmeneti emelkedése (a kiindulási érték 1,5–1,9-szeres tartományában) a bevacizumab alkalmazásához köthető. A bevacizumabbal kezelt betegeknél megfigyelt emelkedett szérumban kreatininszint nem járt együtt a veseelégtelenség klinikai manifesztációjának magasabb incidenciájával.

Más különleges betegcsoportok

Idősek

A randomizált klinikai vizsgálatok adatai azt mutatták, hogy a 65 év feletti életkorral összefüggésben nő az artériás thromboemboliás reakciók kialakulásának kockázata, beleértve a cerebrovasculáris eseményeket (CVA-k), a tranziens ischaemiás attackokat, (TIA-k) és a myocardialis infarctusokat (MI-k). A 65 évesnél idősebb, bevacizumabbal kezelt betegeknél – a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest – gyakrabban előforduló reakciók a következők voltak: 3–4. fokozatú leukopenia és thrombocytopenia (NCI-CTCAE v.3), a neutropenia minden fokozata, hasmenés, hányinger, fejfájás és kimerültség (lásd 4.4 és 4.8 pont a Thromboembolia részben). Egy klinikai vizsgálatban a ≥ 3 . fokozatú hipertónia előfordulása kétszer olyan magas volt a 65 éven felüli korosztályban, mint a fiatalabb korcsoportban (< 65 év). Egy platina-rezisztens kiújult petefészek-carcinómában szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban alopeciát, nyálkahártyagyulladást, perifériás szenzoros neuropathiát, proteinuriát és hipertóniát is jelentettek, és a megjelenésük legalább 5%-kal magasabb volt a KT + BV karon bevacizumabbal kezelt 65 éves és idősebb betegek körében, szemben a bevacizumabbal kezelt 65 év alatti betegek csoportjával.

A bevacizumabbal kezelt 65 év feletti betegeknél az egyéb reakciók, köztük a gastrointestinalis perforatio, a sebgyógyulási szövődmények, a pangásos szívelégtelenség és a vérzés incidenciájának növekedését nem észlelték a 65 évesekhez vagy ennél fiatalabbakhoz képest.

Gyermekek és serdülők

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

A BO25041 klinikai vizsgálatban a bevacizumabot újonnan diagnosztizált supratentorialis, infratentorialis, cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliómában szenvedő gyermekek esetében műtétet követő sugárkezelés és egyidejűleg alkalmazott temozolomid mellett adva a biztonságossági profil hasonló volt az egyéb daganattípusok esetén bevacizumabbal kezelt felnőtteknél megfigyelthez.

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

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

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

3. táblázat A forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

Szervrendszerosztály	Mellékhatások (gyakoriság*)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nekrotizáló fasciitis, rendszerint a sebgyógyulási szövődmények, gastrointestinalis perforatio vagy fistulaképződés következménye (ritka) (lásd még 4.4 pont).
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenységi reakciók és infúzióval kapcsolatos reakciók (gyakori); a következő lehetséges kísérő tünetekkel: dyspnoea/légzési nehézség, kipirulás/vörösség/kiütés, hypotonia vagy hypertonia, csökkent oxigénszaturáció, mellkasi fájdalom, izommerevség és hányinger/hányás (lásd még 4.4 pont és Túlérzékenységi reakciók / infúzióval kapcsolatos reakciók rész fent). Anafilaxiás sokk (ritka) (lásd még 4.4 pont).
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Hypertensiv encephalopathia (nagyon ritka) (lásd még 4.4 pont, valamint Hypertonia, 4.8 pont). Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (ritka) (lásd még 4.4 pont).
Érbetegségek és tünetek	Renalis thromboticus microangiopathia, ami klinikailag proteinuriaként nyilvánulhat meg (nem ismert) szunitinibbel történő együttes alkalmazáskor vagy anélkül. További információt a proteinuriáról lásd 4.4 pont, valamint Proteinuria, 4.8 pont.
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Orrsövény-perforatio (nem ismert), pulmonalis hypertonia (nem ismert), dysphonia (gyakori)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Emésztőrendszeri fekély (nem ismert)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Epehólyag-perforatio (nem ismert)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Állkapocs osteonecrosis (ONJ) eseteket jelentettek bevacizumabbal kezelt betegeknél, melyek többsége olyan betegnél jelentkezett, akinél az állkapocs osteonecrosis kockázati tényezői fennálltak, különös tekintettel az intravénás biszfoszfonát-kezelésre és/vagy a kórtörténetben invazív fogászati beavatkozásokat igénylő fogászati betegségekre (lásd még 4.4 pont).
	Nem mandibularis osteonecrosis esetek előfordulását figyelték meg bevacizumabbal kezelt gyermekeknél (lásd 4.8 pont, Gyermekek és serdülők).
Veleszületett, örökletes, és genetikai rendellenességek	Magzati fejlődési rendellenességek előfordulását figyelték meg bevacizumab monoterápiával vagy bevacizumab és ismert embriotoxikus hatású kemoterápiás szer kombinációjával kezelt nőknél (lásd 4.6 pont).

* a megadott gyakoriság klinikai vizsgálati adatokból származik

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A legnagyobb humán adag, amelyet vizsgáltak (20 mg/ttkg intravénásan 2 hetente), súlyos migrént váltott ki több betegnél.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes és immunmoduláns szerek, daganatellenes szerek, egyéb cytosztatikumok, monoklonális antitestek, ATC kód: L01FG01

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

Hatásmechanizmus

A bevacizumab kötődik a vascularis endothelialis növekedési faktorhoz (vascular endothelial growth factor, VEGF), a vasculogenesis és az angiogenesis legfontosabb tényezőjéhez, és ezáltal gátolja a VEGF kötődését receptoraihoz, az Flt-1-hez (VEGFR-1) és a KDR-hez (VEGFR-2) az endothelsejtek felszínén. A VEGF biológiai aktivitásának semlegesítése csökkenti a tumor vascularizációját, normalizálja a tumor megmaradó érrendszerét és gátolja a tumorban az új erek kialakulását, ezáltal gátolja a tumor növekedését.

Farmakodinámiás hatások

A bevacizumabot, vagy ennek eredeti egér-antitestjét adva rák xenotranszplantátum modellekhez meztelen egéren, kiterjedt tumorelles hatást észleltek a humán tumorokon, beleértve a vastagbél, az emlő, a pancreas és a prosztatata tumorjait. A metasztázis progressziója megállt, és csökkent a microvascularis permeabilitás.

Klinikai hatásosság

Metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinoma (mCRC)

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

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

További három vizsgálatot végeztek bevacizumabbal a metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegekkel: elsővonalbeli kezelés (NO16966), másodvonalbeli, előzőleg bevacizumab-kezelésben nem részesült betegekkel végzett kezelés (E3200), valamint másodvonalbeli, korábban bevacizumab-kezelésben részesült betegekkel végzett kezelés a betegségük elsővonalbeli progresszióját követően (ML18147). Ezekben a vizsgálatokban a bevacizumab kombinálva FOLFOX-4-gyel (5FU/leukovorin/oxaliplatin), XELOX-szal (kapecitabin/oxaliplatin), illetve fluoropirimidinnel/irinotekánnal és fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal a következő adagolási sémákban került beadásra:

- NO16966: 7,5 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente szájon át adott kapecitabinnal és intravénás oxaliplatinnal (XELOX) kombinálva, vagy 5 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követett.
- E3200: 10 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit intravénás oxaliplatinnal adott 5-fluorouracil infúzió (FOLFOX-4) követett a bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél.
- ML18147: 5,0 mg/ttkg bevacizumab 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg bevacizumab 3 hetente fluoropirimidinnel/irinotekánnal vagy fluoropirimidinnel/oxaliplatinnal kombinálva olyan betegeknél, ahol az elsővonalbeli bevacizumab-kezelést követően a betegség progressziója következett be. Irinotekán- vagy oxaliplatin-tartalmú kezelésre váltottak az oxaliplatin vagy az irinotekán elsővonalbeli használatától függően.

AVF2107g

Ez egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrolllos klinikai vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab és IFL kombinációját értékelték a metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinoma elsővonalbeli kezelésében. Nyolcszázötvenhárom beteg kapott random módon IFL + placebo kezelést (1. kar) vagy IFL + bevacizumab (5 mg/ttkg 2 hetente, 2. kar) kezelést. Egy harmadik, 110 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab (3. kar) kezelést kapott. A 3. karba való beválogatást az előzetes terveknek megfelelően abbahagyták, amikor a bevacizumab + IFL kombinációs kezelés biztonságossága megalapozottnak és elfogadhatónak bizonyult. A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az összesített átlagos életkor 59,4 év volt, a betegek 56,6%-ának volt 0, 43%-ának 1 és 0,4%-ának 2 az ECOG (European Cooperative Group) teljesítménystátusza. 15,5% kapott előzetesen sugárkezelést és 28,4% kemoterápiát.

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági paraméter a teljes túlélés volt. Az IFL kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte a teljes túlélést, a progressziómentes túlélést és a teljes válaszarányt (lásd 4. táblázat). Az előnyös klinikai hatást, melyet a teljes túléléssel mértek, megfigyelték mindegyik, előre meghatározott jellemzőkkel rendelkező beteg-alcsoportban, beleértve a kor, nem, teljesítménystátusz, primer tumor helye, érintett szervek száma és metasztatikus betegség időtartama szerint meghatározottakat.

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

4. táblázat Az AVF2107g vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	AVF2107g	
	1. kar IFL + placebo	2. kar IFL + bevacizumab ^a
Betegszám	411	402
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	15,6	20,3
95%-os CI	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Kockázati arány ^b	0,660 (p-érték = 0,00004)	
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	6,2	10,6
Kockázati arány	0,54 (p-érték < 0,0001)	
Teljes válaszarány		
Arány (%)	34,8	44,8
	(p-érték = 0,0036)	

^a 5 mg/ttkg 2 hetente.

^b A kontroll karhoz viszonyítva.

A 3. karba (5-FU/FA + bevacizumab) randomizált 110 beteg esetében ennek a karnak a leállítását megelőzően a medián teljes túlélés 18,3 hónap és a medián progressziómentes túlélés 8,8 hónap volt.

AVF2192g

Ez egy II. fázisú, randomizált, kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelték 5-FU/FA-val kombinálva elsődleges kezelésként olyan metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinomás betegek esetében, akik nem voltak optimális jelöltek elsődleges irinotekán-kezelésre. Százöt beteget randomizáltak az 5-FU/FA + placebo karba és 104 beteget az 5-FU/FA + bevacizumab (5 mg/ttkg 2 hetente) karba. A kezeléseket a betegség progressziójáig folytatták. Az 5-FU/FA terápiát bevacizumabbal (5 mg/ttkg kéthetente) kiegészítve nőtt az objektív válaszarány, szignifikánsan megnyúlt a progressziómentes túlélési idő és a túlélés hosszabbodásának tendenciája volt megfigyelhető a csak 5-FU/FA kemoterápiához hasonlítva.

AVF0780g

Ez egy II. fázisú, randomizált, aktív kontrollos, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab és 5-FU/FA kombinációt vizsgálták a metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinoma elsődleges kezelésként. A medián életkor 64 év volt. A betegek 19%-a kapott előzetesen kemoterápiát és 14%-a sugárkezelést. Hetvenegy beteget randomizáltak kezeltek bolus 5-FU/FA-val vagy 5-FU/FA + bevacizumabbal (5 mg/ttkg 2 hetente). Egy harmadik, 33 betegből álló csoport bolus 5-FU/FA + bevacizumab (10 mg/ttkg 2 hetente) kezelést kapott. A betegeket a betegség progressziójáig kezelték. A vizsgálat elsődleges végpontjai az objektív válaszarány és a progressziómentes túlélés voltak. A 2 hetente 5 mg/ttkg bevacizumab hozzáadása az 5-FU/FA-kezeléshez nagyobb objektív válaszarányt, hosszabb progressziómentes túlélést és a túlélés hosszabbodásának tendenciáját eredményezte a csak 5-FU/FA kemoterápiához viszonyítva (lásd 5. táblázat). Ezek a hatásossági adatok összhangban vannak az AVF2107g vizsgálat eredményeivel.

Az AVF0780g és AVF2192g vizsgálatban a bevacizumab és 5-FU/FA kemoterápia kombinációjának hatásossági eredményeit az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat Az AVF0780g és AVF2192g vizsgálat hatásossági eredményei

	AVF0780g			AVF2192g	
	5-FU/FA	5-FU/FA + bevacizumab ^a	5-FU/FA + bevacizumab ^b	5-FU/FA + placebo	5-FU/FA + bevacizumab
Betegszám	36	35	33	105	104
Teljes túlélés					
Medián idő (hónap)	13,6	17,7	15,2	12,9	16,6
95%-os CI				10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Kockázati arány ^c	–	0,52	1,01		0,79
p-érték		0,073	0,978		0,16
Progressziómentes túlélés					
Medián idő (hónap)	5,2	9,0	7,2	5,5	9,2
Kockázati arány		0,44	0,69		0,5
p-érték	–	0,0049	0,217		0,0002
Teljes válaszarány					
Arány (%)	16,7	40,0	24,2	15,2	26
95%-os CI	7,0 – 33,5	24,4 – 57,8	11,7 – 42,6	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p-érték		0,029	0,43		0,055
A válasz időtartama					
Medián idő (hónap)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
25–75. percentilis (hónap)	5,5 – NR	6,1 – NR	3,8 – 7,8	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

^a 5 mg/ttkg 2 hetente.

^b 10 mg/ttkg 2 hetente.

^c A kontroll karhoz viszonyítva.

NR= nem érte el (not reached).

NO16966

Ez egy III. fázisú, randomizált, (a bevacizumab tekintetében) kettős vak klinikai vizsgálat volt, ami a 3 hetente alkalmazott bevacizumab (7,5 mg/ttkg dózisban) és XELOX-kezelés (szájon át adott kapecitabin és intravénás oxaliplatin) kombinációját, illetve a 2 hetente alkalmazott bevacizumab (5 mg/ttkg dózisban) és FOLFOX-4-kezelés (leukovorin, bolusban adott 5-fluorouracillal kombinálva, amit infúzióban adott 5-fluorouracil és intravénás oxaliplatin kombinációja követett) együttes alkalmazását vizsgálta. A vizsgálat két részből állt: egy kezdeti, nem vak, két karos részből (I. rész), amelyben a betegeket két különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX- és FOLFOX-4-csoport); ezt egy 2 × 2 faktoriális, négy karos rész követte (II. rész), melyben a betegeket négy különböző kezelési csoportba randomizálták (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + bevacizumab, illetve FOLFOX-4 + bevacizumab). A II. részben a kezelési séma a bevacizumabra nézve kettős vak volt.

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

6. táblázat Kezelési sémák a NO16966 vizsgálatban (mCRC)

	Kezelés	Kezdő adag	Adagolási rend
FOLFOX-4 vagy FOLFOX-4 + bevacizumab	Oxaliplatin Leukovorin 5-fluorouracil	85 mg/m ² intravénásan, 2 óra 200 mg/m ² intravénásan 2 óra 400 mg/m ² intravénásan bolus, 600 mg/m ² intravénásan 22 óra	Oxaliplatin az 1. napon Leukovorin az 1. és 2. napon 5-fluorouracil intravénás bolus/infúzió, mindegyik az 1. és 2. napon
	Placebo vagy bevacizumab	5 mg/ttkg intravénásan 30– 90 perc	1. nap, FOLFOX-4 adása előtt, 2 hetente
XELOX vagy XELOX + bevacizumab	Oxaliplatin Kapecitabin	130 mg/m ² intravénásan 2 óra 1000 mg/m ² szájon át naponta kétszer	Oxaliplatin az 1. napon Kapecitabin szájon át naponta kétszer 2 héten át (utána 1 hét szünet)
	Placebo vagy bevacizumab	7,5 mg/ttkg intravénásan 30– 90 perc	1. nap, XELOX adása előtt, 3 hetente
5-fluorouracil: intravénásan bolus injekció közvetlenül a leukovorin után			

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a progressziómentes túlélés időtartama volt. Ebben a vizsgálatban két elsődleges cél volt: kimutatni, hogy a XELOX nem rosszabb, mint a FOLFOX-4, valamint, hogy a bevacizumab és a FOLFOX-4 vagy XELOX kombinált kemoterápia jobb, mint az adott kemoterápia önmagában. Mindkét elsődleges cél teljesült:

- A progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében a megfelelő protokoll szerinti betegpopulációra vonatkozó általános összehasonlításban igazolták, hogy a XELOX-tartalmú karok nem voltak rosszabbak, mint a FOLFOX-4-et tartalmazó karok.
- A progressziómentes túlélés tekintetében a bevacizumab-tartalmú karok eredményei jobbnak bizonyultak, mint a csak kemoterápiával kezelt csoportoké a kezelni kívánt populációra (ITT) vonatkozó általános összehasonlításban (7. táblázat).

A progressziómentes túlélésre vonatkozó másodlagos analízisek a kezelés alatt adott terápiás válaszok értékelése alapján megerősítették a bevacizumabbal kezelt betegeknél tapasztalt szignifikánsan jobb klinikai eredményeket (az analíziseket lásd a 7. táblázatban) az összevont analízisben tapasztalt, statisztikailag szignifikánsan jobb eredményeknek megfelelően.

7. táblázat A legfontosabb hatásossági eredmények a szuperioritási analízisben (ITT populáció, NO16966 vizsgálat)

Végpont (hónap)	FOLFOX-4 vagy XELOX + placebo (n = 701)	FOLFOX-4 vagy XELOX + bevacizumab (n = 699)	P-érték
Elsődleges végpont			
Medián PFS**	8,0	9,4	0,0023
Kockázatarány (97,5%-os CI) ^a	0,83 (0,72–0,95)		
Másodlagos végpontok			
Medián PFS (kezelés alatt)**	7,9	10,4	< 0,0001
Kockázatarány (97,5%-os CI)	0,63 (0,52–0,75)		
Teljes válaszarány (vizsgáló értékelése)**	49,2%	46,5%	
Medián teljes túlélés*	19,9	21,2	0,0769
Kockázatarány (97,5%-os CI)	0,89 (0,76–1,03)		

* Teljes túlélés analízis a 2007. január 31-i klinikai zárópontnál.

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

^a A kontroll karhoz viszonyítva.

A FOLFOX-szal kezelt alcsoportban a medián PFS 8,6 hónap volt a placebóval és 9,4 hónap a bevacizumabbal kezelt betegek esetében, HR = 0,89, 97,5%-os CI = [0,73–1,08]; p-érték = 0,1871, míg az ennek megfelelő eredmények a XELOX-szal kezelt alcsoportban 7,4 illetve 9,3 hónap, HR = 0,77, 97,5%-os CI = [0,63–0,94]; p-érték = 0,0026 voltak.

A medián teljes túlélés 20,3 hónap volt a placebóval és 21,2 hónap a bevacizumabbal kezelt betegek esetében a FOLFOX-szal kezelt alcsoportban, HR = 0,94, 97,5%-os CI = [0,75–1,16]; p-érték = 0,4937, míg az ennek megfelelő eredmények a XELOX-szal kezelt alcsoportban 19,2 illetve 21,4 hónap, HR = 0,84, 97,5%-os CI = [0,68–1,04]; p-érték = 0,0698 voltak.

ECOG E3200

Ez egy III. fázisú randomizált, aktív kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, melyben a 2 hetente 10 mg/ttkg dózisban adott bevacizumabot értékelték leukovorinnal és bolus 5-fluorouracillal kombinálva, amit 5-fluorouracil infúzió intravénás oxaliplatinnal (FOLFOX-4) követett olyan előrehaladott vastagbél- vagy végbélcarcinomás betegségben szenvedő betegeknél, akik előzőleg már részesültek kezelésben (második vonal). A kemoterápiás karokon a FOLFOX-4-kezelés a NO16966 vizsgálatra vonatkozó, a 6. táblázatban feltüntetett adagokban és kezelési séma szerint történt.

A vizsgálat elsődleges hatásossági paramétere a teljes túlélés volt, a randomizálástól a bármely okból bekövetkező halálozásig számítva. Összesen nyolcszázhuszonkilenc beteget randomizáltak (292 FOLFOX-4, 293 bevacizumab + FOLFOX-4 és 244 bevacizumab monoterápia). A FOLFOX-4 kiegészítése bevacizumabbal statisztikailag szignifikánsan növelte a túlélést. A progressziómentes túlélés és az objektív válaszarány tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak (lásd 8. táblázat).

8. táblázat Az E3200 vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4 + bevacizumab ^a
Betegszám	292	293
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	10,8	13,0
95%-os CI	10,12 – 11,86	12,09 – 14,03
Kockázati arány ^b	0,751 (p-érték = 0,0012)	
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	4,5	7,5
Kockázati arány	0,518 (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány		
Arány	8,6%	22,2%
	(p-érték < 0,0001)	

^a 10 mg/ttkg 2 hetente.

^b A kontroll karhoz viszonyítva.

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

ML18147

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

A szövettanilag igazolt metasztatikus vastagbél- vagy végbélcarcinómában szenvedő betegeket, akiknél a betegség progressziója következett be 3 hónapon belül az elsővonalbeli bevacizumab terápia megszakítása után, 1:1 arányban randomizálták úgy, hogy vagy fluoropirimidin/oxaliplatin vagy fluoropirimidin/irinotekán alapú kemoterápiát kaptak (a kemoterápia-váltás az elsővonalbeli kemoterápiától függően történt), bevacizumabbal vagy anélkül. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt, a randomizációtól a bármely okból bekövetkező elhalálozásig eltelt időként definiálva.

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

9. táblázat Az ML18147 vizsgálat hatásossági eredményei (ITT populáció)

	ML18147	
	fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia	fluoropirimidin/irinotekán vagy fluoropirimidin/oxaliplatin alapú kemoterápia ^a + bevacizumab
Betegszám	410	409
Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	9,8	11,2
Kockázatarány (95%-os CI)	0,81 (0,69–0,94) (p-érték = 0,0062)	
Progressziómentes túlélés		
Medián idő (hónap)	4,1	5,7
Kockázatarány (95%-os CI)	0,68 (0,59–0,78) (p-érték < 0,0001)	
Objektív válaszarány (ORR)		
Analízisben szereplő betegek	406	404
Arány	3,9%	5,4%
	(p-érték = 0,3113)	

^a 5,0 mg/ttkg 2 hetente vagy 7,5 mg/ttkg 3 hetente.

A progressziómentes túlélés vonatkozásában is statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak. Az objektív válaszarány mindkét kezelési karon alacsony volt, és a különbség nem volt szignifikáns.

Az E3200 vizsgálatban heti 5 mg/ttkg-nak megfelelő dózis bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumabbal korábban nem kezelt betegeknél, míg az ML18147 vizsgálatban heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumabot alkalmaztak a bevacizumab-kezelésben már részesült betegeknél. A vizsgálatok hatásossági és biztonságossági adatainak összevetése a vizsgálatok közötti különbségek, elsősorban a betegpopuláció, a korábbi bevacizumab-kezelés és a kemoterápiás kezelés miatt korlátozott. Mind a heti 5 mg/ttkg-nak megfelelő, mind a heti 2,5 mg/ttkg-nak megfelelő bevacizumab dózisok statisztikailag szignifikáns előny jelentettek a teljes túlélés tekintetében (HR az E3200 vizsgálatban: 0,751, az ML18147 vizsgálatban: 0,81) és a progressziómentes túlélés (HR az E3200 vizsgálatban: 0,518, az ML18147 vizsgálatban: 0,68). A gyógyszer-biztonságosság vonatkozásában az E3200 vizsgálatban a 3–5. fokozatú nemkívánatos események összességében magasabb incidenciával fordultak elő az ML18147 vizsgálatához képest.

Metasztitikus emlőcarcinoma (mBC)

Két nagy fázis III vizsgálatot terveztek a bevacizumab terápiás hatásának vizsgálatára, két különböző kemoterápiás szerrel kombinálva, elsődleges végpontként a progressziómentes túlélést (PFS) mérve. A PFS klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulása volt tapasztalható mindkét vizsgálatban.

Az indikációban foglalt egyes kemoterápiás szerekre vonatkozó PFS eredmények összegzése a következő:

- E2100-vizsgálat (paklitaxel)
 - Medián PFS növekedés 5,6 hónap, relatív házard (HR) 0,421 (p < 0,0001, 95% CI 0,343-0,516)
- AVF3694g-vizsgálat (kapecitabin)
 - Medián PFS növekedés 2,9 hónap, HR 0,69 (p = 0,0002, 95%-os CI 0,56 - 0,84)

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

ECOG E2100

Az E2100 vizsgálat egy nyílt, randomizált, aktív kontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab és paklitaxel kombináció hatását olyan lokálisan recidiváló vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő betegeknél értékelték, akik előzőleg nem kaptak kemoterápiás kezelést lokálisan recidiváló vagy metasztatikus betegségükre. A betegeket csak paklitaxellel (90 mg/m² intravénásan, 1 óra alatt beadva, hetente egyszer, 3 héten keresztül egy négy hetes ciklusban), illetve paklitaxel és bevacizumab (10 mg/ttkg intravénás infúzió kéthetente) kombinációjával kezelt csoportokba randomizálták. A metasztatikus betegség kezelésére előzetesen kapott hormonterápia megengedett volt. Adjuváns taxán-terápia csak akkor volt megengedett, ha legalább 12 hónappal a jelen vizsgálatba történő belépés előtt befejeződött. A vizsgálatban részt vett 722 beteg többségének HER2-negatív betegsége volt (90%), kisszámú beteg ismeretlen (8%) vagy igazolt HER2-pozitív státuszú (2%) volt, akiket előzőleg vagy kezelték trastuzumabbal, vagy úgy ítélték meg, hogy a trastuzumab-kezelés náluk nem alkalmazható. Továbbá, a betegek 65%-a kapott előzetesen adjuváns kemoterápiát, 19% taxánokat és 49% antraciklineket. A központi idegrendszeri metasztázisban szenvedő betegeket, beleértve az előzőleg kezelt vagy eltávolított agyi léziójú betegeket is, kizárták a vizsgálatból.

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

10. táblázat Az E2100 vizsgálat hatásossági eredményei

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

* Elsődleges analízis.

Teljes túlélés		
	Paklitaxel (n = 354)	Paklitaxel / bevacizumab (n = 368)
Medián teljes túlélés (hónap)	24,8	26,5
Relatív hazard (95%-os CI)	0,869 (0,722–1,046)	
p-érték	0,1374	

Minden előzetesen meghatározott beteg-alcsoportban (beleértve a betegségmentes időszakot, a metasztatikus helyek számát, az előzetesen kapott adjuváns kemoterápiát és az ösztrogén-receptor státuszt) igazolták a bevacizumab-kezelés előnyös klinikai hatását a progressziómentes túlélés vonatkozásában.

AVF3694g

Az AVF3694g-vizsgálat egy fázis III, multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat volt, amelynek célja a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságának és biztonságosságának vizsgálata a placebóval kombinált kemoterápiával összehasonlítva, elsővonalbeli kezelésként, HER-2 negatív metasztatikus vagy lokálisan kiújuló emlőkarcinómában szenvedő betegeknél.

A kemoterápiát a vizsgáló mérlegelése alapján választották ki a randomizáció előtt úgy, hogy a betegek 2:1 arányban kemoterápia plusz bevacizumab vagy kemoterápia plusz placebo-kezelést kaptak. A választott kemoterápiás kezelések között a kapecitabint, a taxánt (fehérjéhez kötött paklitaxel, docetaxel) és az antraciklin alapú szereket (doxorubicin/ ciklofoszfamid, epirubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/ doxorubicin/ ciklofoszfamid, 5-fluorouracil/epirubicin/ ciklofoszfamid) adták háromhetente. A bevacizumabot vagy placebót 15 mg/ttkg dózisban háromhetente adták.

Ez a vizsgálat egy vak kezelési fázisból, egy opcionális nyílt, progresszió utáni fázisból és egy túlélés követéses fázisból állt. A vak kezelési fázis alatt a betegek háromhetente kapták a kemoterápiát és a gyógyszerkészítményt (bevacizumabot vagy placebót) a betegség progressziójáig, a kezelést korlátozó mértékű toxicitásig vagy a halálig. A betegség dokumentált progressziójánál az opcionális nyílt fázisba átlépő betegek nyílt elrendezésben bevacizumabot kaphattak többféle másodvonalbeli kemoterápiával kombinálva.

Független statisztikai analízist végeztek 1) azoknál a betegeknél, akik kapecitabint kaptak bevacizumabbal vagy placebóval kombinálva; 2) azoknál a betegeknél, akik taxán vagy antraciklin alapú kemoterápiát kaptak bevacizumabbal vagy placebóval kombinálva. Az elsődleges végpont a vizsgáló értékelése alapján a progressziómentes túlélés (PFS) volt. Ezen kívül az elsődleges végpont egy független felülvizsgálatát is elvégezték.

Az AVF3694g-vizsgálat végső protokoll által meghatározott, a kapecitabin kohorsz progressziómentes túlélésre és a válaszarányokra vonatkozó független statisztikai értékelésének eredményei a 11. táblázatban láthatóak. A teljes túlélés, egy további 7 hónapos követést (a betegek kb. 46%-a halt meg) is magában foglaló feltáró elemzésének eredményei szintén feltüntetésre kerültek. Azoknak a betegeknél a százalékos aránya, akik nyílt elrendezésben bevacizumabot kaptak 62,1% volt a kapecitabin+placebo-karon és 49,9% a kapecitabin+ bevacizumab-karon.

11. táblázat Az AVF3694g-vizsgálat hatásossági eredményei: Kapecitabin^a és Bevacizumab /Placebo (Kap + Bevacizumab/PI)

Progressziómentes túlélés ^b				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat értékelése alapján	
	Kap + PI (n=206)	Kap + bevacizumab (n=409)	Kap + PI (n=206)	Kap + bevacizumab (n=409)
Medián PFS (hónap)	5,7	8,6	6,2	9,8
Relatív hazard vs placebo-kar (95%-os CI)	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
p-érték	0,0002		0,0011	
Válaszarány (mérhető betegséggel bíró betegeknél) ^b				
	Kap + PI (n=161)		Kap + Bevacizumab (n=325)	
Objektív választ mutató betegek aránya (%)	23,6		35,4	
p-érték	0,0097			
Teljes túlélés ^b				
Relatív hazard (95%-os CI)	0,88 (0,69; 1,13)			
p-érték (feltáró)	0,33			

^a háromhetente 14 napon keresztül naponta kétszer *per os* adott 1000 mg/m²

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

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

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

Nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése platina alapú kemoterápiával kombinálva

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát platina alapú kemoterápiával kombinálva a nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek elsővonalbeli kezelésében az E4599 és BO17704 vizsgálatban tanulmányozták. Az E4599 vizsgálat bizonyította a 3 hetente 15 mg/ttkg dózisban adott bevacizumab teljes túlélésre gyakorolt előnyös hatását. A BO17704 vizsgálat azt bizonyította, hogy mind a 7,5 mg/ttkg-os, mind a 15 mg/ttkg-os dózisban 3 hetente adott bevacizumab növeli a progressziómentes túlélést és a válaszarányt.

E4599

Az E4599 nyílt, randomizált, aktív kontrollós, multicentrikus klinikai vizsgálatban, a bevacizumabot mint elsővonalbeli terápiát értékelték lokálisan előrehaladott (IIIb stádium, malignus pleuralis

foliadékgyülemmel), metasztatikus vagy kiújuló nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél, a túlnyomóan laphámsejtes hisztológiájú eseteket kivéve.

A betegeket platina alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták: paklitaxel 200 mg/m² és karboplatin AUC = 6,0, mindkettő intravénás infúzióban adva (PC) a 3 hetes ciklusok 1. napján, összesen legfeljebb 6 cikluson keresztül vagy paklitaxelt és karboplatint bevacizumabbal kombinálva, ahol a bevacizumabot 15 mg/ttkg intravénás infúzióban, minden 3 hetes ciklus 1. napján alkalmazták. A bevacizumab és karboplatin + paklitaxel kombinációjával kezelt karban lévő betegek a karboplatin + paklitaxel kemoterápia hat ciklusának befejezése után vagy a kemoterápia idő előtti abbahagyását követően monoterápiában tovább kapták a bevacizumabot, 3 hetente alkalmazva, a betegség progressziójáig. A két karba 878 beteget randomizáltak.

A vizsgálat során azon betegek közül, akik a vizsgálati kezelésben részesültek, 32,2% (422 beteg közül 136 beteg) kapott 7-12 alkalommal, és 21,1% (422 beteg közül 89 beteg) kapott 13 vagy több alkalommal bevacizumabot.

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

12. táblázat Az E4599 vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

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

Egy feltáró jellegű analízis szerint a bevacizumab előnyös hatásának mértéke a teljes túlélés tekintetében kevésbé volt kifejezett a betegek azon alcsoportjában, akik hisztológiai típusa nem adenocarcinoma volt.

BO17704

A BO17704 egy randomizált, kettős vak, III. fázisú bevacizumab-vizsgálat volt, amelyben a ciszplatint és gemcitabin kombinációhoz hozzáadott bevacizumabot és placebót hasonlították össze olyan lokálisan előrehaladott (IIIb stádiumú, supraclavicularis nyirokcsomó metasztázissal vagy malignus pleuralis vagy pericardialis folyadékgyülemmel rendelkező), metasztatikus vagy kiújuló, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegeknél, akik előzőleg még nem kaptak kemoterápiát. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, a teljes túlélés időtartama a vizsgálat másodlagos végpontjai között szerepelt.

A betegeket platina alapú kemoterápiás kezelésre randomizálták, egyik csoport ciszplatint kapott 80 mg/m² intravénás infúzióban a 3 hetes ciklus 1. napján, illetve gemcitabint 1250 mg/m² intravénás infúzióban a 3 hetes ciklus 1. és 8. napján, legfeljebb 6 cikluson keresztül (CG) placebóval kombinálva, a másik csoport ugyanezt a CG-kezelést bevacizumabbal kombinálva kapta, ahol a bevacizumabot 7,5 vagy 15 mg/ttkg intravénás infúzióban alkalmazták minden 3 hetes ciklus 1. napján. A bevacizumabot tartalmazó kezelésben részesülő betegek tovább kaphatták a

bevacizumabot monoterápiában 3 hetente egyszer, a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazva. A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a bevásztott betegek 94%-a (296 beteg közül 277) folytatta a bevacizumab monoterápiát a 7. ciklusban. A betegek nagy része (kb. 62%) kapott a továbbiakban a protokollban meghatározottól eltérő daganatellenes kezelést, ami befolyásolhatta a teljes túlélés analízisét.

A hatásossági eredményeket a 13. táblázat mutatja.

13. táblázat A BO17704 vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

	Ciszplatin / Gemcitabin + placebo	Ciszplatin /Gemcitabin + bevacizumab 7,5 mg/ttkg 3 hetente	Ciszplatin /Gemcitabin + bevacizumab 15 mg/ttkg 3 hetente
Betegszám	347	345	351
Progressziómentes túlélés			
Medián idő (hónap)	6,1	6,7 (p = 0,0026)	6,5 (p = 0,0301)
Relatív házárd		0,75 [0,62–0,91]	0,82 [0,68–0,98]
Legjobb teljes válaszarány ^a	20,1%	34,1% (p < 0,0001)	30,4% (p = 0,0023)

^a A vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek.

Teljes túlélés			
Medián idő (hónap)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4 (p = 0,7613)
Relatív házárd		0,93 [0,78–1,11]	1,03 [0,86–1,23]

Az EGFR aktiváló mutációval együtt járó, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinoma elsővonalbeli kezelése erlotinibbel kombinálva

JO25567

A JO25567 egy Japánban végzett, randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, II. fázisú vizsgálat volt az erlotinib mellett alkalmazott bevacizumab hatásosságának és biztonságosságának értékelésére EGFR aktiváló mutációkkal (exon 19 delécio vagy exon 21 L858R mutáció) együtt járó, nem laphámsejtes, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek körében, akik korábban nem kaptak szisztémás kezelést a IIIB./IV. stádiumú vagy kiújuló betegségükre.

A vizsgálat elsődleges végpontja a független felülvizsgáló értékelése alapján megállapított progressziómentes túlélés (PFS) volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés, a válaszarány, a betegségkontroll aránya, a válasz időtartama és a biztonságosság.

A betegek szűrését megelőzően minden betegnél meghatározták az EGFR mutációs státuszt, és 154 beteget randomizáltak az erlotinibbel + bevacizumabbal kezelt csoportba (naponta 150 mg erlotinib szájon át alkalmazva + bevacizumab [3 hetente 15 mg/kg intravénásan alkalmazva]) vagy az erlotinib monoterápiával (naponta 150 mg erlotinib szájon át alkalmazva) kezelt csoportjába; a kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták. Ha a betegség progressziója nem következett be, a vizsgálati protokollnak megfelelően, az erlotinib + bevacizumab karon a kezelés egyik komponensének abbahagyása nem vezetett a kezelés másik komponensének abbahagyásához.

A vizsgálat hatásossági eredményei a 14. táblázatban láthatók.

14. táblázat A JO25567 vizsgálat hatásossági eredményei

	Erlotinib N = 77 [#]	Erlotinib + Bevacizumab N = 75 [#]
Progressziómentes túlélés[^] (hónap)	9,7	16,0
Medián		
HR (95%-os CI)	0,54 (0,36; 0,79)	
p-érték	0,0015	
Teljes válaszarány		
Arány (n)	63,6% (49)	69,3% (52)
p-érték	0,4951	
Teljes túlélés* (hónap)		
Medián	47,4	47,0
HR (95%-os CI)	0,81 (0,53; 1,23)	
p-érték	0,3267	

[#] Összesen 154 beteget (0-s vagy 1-es ECOG teljesítménystátusz) randomizáltak. Azonban két randomizált beteg még azelőtt befejezte a vizsgálatot, mielőtt bármilyen vizsgálati kezelésben részesült volna.

[^] Vak független felülvizsgálat (protokollban meghatározott elsődleges analízis).

* Feltáró analízis: a teljes túlélés végső analízise a 2017. október 31-i klinikai lezáráskor történt; a betegek kb. 59%-a halt meg.

CI: konfidencia intervallum; HR: kockázati arány nem rétegzett Cox-féle regressziós analízisből; NR: not reached (nem került elézésre).

Előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes carcinoma

Bevacizumab és interferon alfa-2a kombináció alkalmazása az előrehaladott és/vagy metasztatikus vesesejtes carcinoma elsővonalbeli kezelésére (BO17705)

Ebben a III. fázisú, randomizált, kettős vak vizsgálatban a bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták interferon (IFN) alfa-2a-val kombinációban az önmagában adott interferon alfa-2a-val összehasonlítva metasztatikus vesesejtes carcinoma elsővonalbeli kezelésekként. A 649 randomizált beteg (641 kezelt) Karnofsky-féle teljesítmény státusza (KPS) $\geq 70\%$ volt, nem volt központi idegrendszeri metasztázisuk és szervfunkcióik megfelelőek voltak. A primer vesesejtes carcinómában szenvedő betegeket nephrectomizálták. A bevacizumabot 2 hetente 10 mg/ttkg dózisban alkalmazták a betegség progressziójáig. IFN alfa-2a-kezelést 52 hétig vagy a betegség progressziójáig, az ajánlott kezdő adagban kapták (9 millió NE-t hetente háromszor), és az adagot 2 lépésben hetente háromszor 3 millió NE-re lehetett csökkenteni. A betegeket ország és Motzer-pontszám szerint rétegezték, a kezelési karok a prognosztikus faktorokat tekintve jól kiegyensúlyozottak voltak.

Az elsődleges végpont a teljes túlélés volt, a vizsgálat másodlagos végpontjai között pedig szerepelt a progressziómentes túlélés. A bevacizumabbal kiegészített IFN alfa-2a-kezelés esetén szignifikánsan emelkedett a progressziómentes túlélés és az objektív tumor válaszarány. Ezeket az eredményeket egy független radiológiai felülvizsgálat során is megerősítették. Az elsődleges végpontban, a teljes túlélésben tapasztalt 2 hónapos növekedés azonban nem volt szignifikáns (HR = 0,91). A betegek nagy része (kb. 63% az IFN/placebo; 55% a bevacizumab/IFN karban) kapott különböző, nem meghatározott, vizsgálaton túli daganatellenes kezelést, köztük antineoplasztikus szereket, amelyek befolyásolhatták a teljes túlélés analízisét.

A hatásossági eredményeket a 15. táblázat mutatja.

15. táblázat A BO17705 vizsgálat hatásosságra vonatkozó eredményei

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

^a Interferon alfa-2a 9 millió NE hetente 3-szor.

^b Bevacizumab 10 mg/ttkg 2 hetente.

Teljes túlélés		
Medián idő (hónap)	21,3	23,3
Relatív hazard		0,91
95%-os CI		0,76–1,10 (p-érték = 0,3360)

Egy feltáró, többváltozós, fordított lépésenkénti kiválasztást alkalmazó Cox-féle regressziós modell azt mutatta, hogy a következő kiindulási prognosztikai faktorok szorosan összefüggtek a túléléssel a kezeléstől függetlenül: nem, fehérvérsejtszám, vérlemezkesszám, testtömegcsökkenés a vizsgálatba történő belépést megelőző 6 hónapban, a metasztázisok száma, a célleziók összesített legnagyobb átmérője, Motzer-pontszám. Ezekhez a kiindulási faktorokhoz való igazodás 0,78 (95%-os CI [0,63–0,96], p = 0,0219) kezelési kockázatarányt eredményezett, a halálozási kockázat 22%-os csökkenését mutatva a bevacizumab + IFN alfa-2a karon, az IFN alfa-2a karhoz képest.

Kilencvenhét (97) beteg az IFN alfa-2a karban és 131 beteg a bevacizumab karban a hetente háromszor alkalmazott 9 millió NE-ről 6 vagy 3 millió NE-re csökkentette az IFN alfa-2a adagját a protokoll előírása szerint. Egy alsoport-analízis szerint az eseménymentes, progressziómentes túlélés idejét alapul véve az IFN alfa-2a dózisének csökkentése nem befolyásolta a bevacizumab és IFN alfa-2a kombináció hatásosságát. A 131 betegnél a bevacizumab + IFN alfa-2a-csoportban, akiknek az IFN alfa-2a adagját 6 vagy 3 millió NE-re csökkentették, majd ezt az adagolást fenntartották a vizsgálat folyamán, a progressziómentes túlélés 6., 12. és 18. hónapjában az eseménymentes időszakok 73, 52 és 21%-os arányát tapasztalták, szemben a bevacizumab + IFN alfa-2a kombinációval kezelt teljes populáció 61, 43 és 17%-os arányával.

AVF2938

Ebben a randomizált, kettős vak, II. fázisú klinikai vizsgálatban, 2 hetente adott 10 mg/ttkg bevacizumab hatását és ugyanilyen dózisu bevacizumab és napi 150 mg erlotinib kombinációját vizsgálták metasztatikus világossejtes vesesejtes carcinomás betegeknél. A vizsgálatba összesen 104 beteget randomizáltak, 53 beteg kapott 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot és placebo-t, 51 beteg pedig 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot és naponta 150 mg erlotinibet. Az elsődleges végponti elemzés nem mutatott ki különbséget a bevacizumab + placebo és a bevacizumab + erlotinib kar között (a progressziómentes túlélés medián értéke 8,5 hónap volt, szemben a 9,9 hónappal). Mindkét karon hét beteg mutatott objektív választ. A bevacizumab erlotinibbel történő kiegészítése nem eredményezte a teljes túlélés (HR = 1,764; p = 0,1789), az objektív válasz időtartam (6,7 hónap, vs. 9,1 hónap) vagy a tünetekkel járó progresszióig eltelt idő (HR = 1,172; p = 0,5076) javulását.

AVF0890

Ez egy randomizált, II. fázisú vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab hatásosságát és

biztonságosságát hasonlították a placeboéhoz. Összesen 116 beteg kapott random módon bevacizumabot 3 mg/ttkg adagban, 2 hetente (n = 39), 10 mg/ttkg adagban 2 hetente (n = 37) vagy placebo (n = 40). Egy időközi elemzés azt mutatta, hogy a betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan megnőtt a 10 mg/ttkg csoportban a placebo-csoportéhoz hasonlítva (HR = 2,55; p < 0,001). Kis, a szignifikancia határán lévő különbség volt a betegség progressziójáig eltelt időben a 3 mg/ttkg csoport és a placebo-csoport között (HR = 1,26; p = 0,053). Négy beteg adott objektív (részleges) választ, ők mindannyian 10 mg/ttkg dózisban bevacizumabot kaptak. Az objektív válaszarány (ORR) a 10 mg/ttkg adagra vonatkozóan 10% volt.

Epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinóma

Petefészek karcinóma elsővonalbeli kezelése

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

GOG-0218

A GOG-0218 egy fázis III, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, három-karú vizsgálat volt, amelyben a bevacizumab egy jóváhagyott kemoterápiás kezeléshez (karboplatin és paklitaxel) történő hozzáadásának hatását elemezték előrehaladott (a FIGO stádium beosztás 1988-as verziója szerinti IIIB, IIIC és IV stádium) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.

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

Összesen 1873 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi három karra:

- CPP-kar: Öt ciklus placebo (a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/kg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott placebo követ, összesen legfeljebb 15 hónapig
- CPB15+-kar: Öt ciklus bevacizumab (15 mg/kg háromhetente a második ciklustól kezdve) karboplatin (AUC 6) és paklitaxellel (175 mg/m²) kombinálva 6 cikluson keresztül, amit önmagában adott bevacizumab követ (15 mg/kg háromhetente), összesen legfeljebb 15 hónapig

A vizsgálatba beválasztott betegek többsége fehérbőrű volt (87% mindhárom karon); a medián életkor 60 év volt a CPP- és CPB15-karokon és 59 év a CPB15+-karon; valamint a betegek 29%-a a CPP- vagy CPB15-karokon és 26%-a a CPB15+-karon 65 évnél idősebb volt. Összesen a betegek körülbelül 50%-ának a vizsgálat megkezdésekor a GOG PS pontszáma 0, 43%-ának a GOG PS pontszáma 1, és 7%-ának a GOG PS pontszáma 2 volt. A betegek többsége epithelialis petefészek karcinómában (82% a CPP- és CPB15-karokon, 85% a CPB15+-karon), kisebb részük primer peritonealis karcinómában (16% a CPP-, 15% a CPB15-karokon, 13% a CPB15+-karon) és petevezeték karcinómában szenvedett (1% a CPP-, 3% a CPB15-, 2% a CPB15+-karon). A betegek többségének szerózus szövettani típusú adenokarcinómája volt (85% a CPP- és CPB15-karokon, 86% a CPB15+-karon). Összesen a betegek körülbelül 34%-a volt FIGO III stádiumban, optimális tumorméret csökkentő műtétet követően jelentős reziduális betegséggel, 40%-a III stádiumban szub-optimálisan csökkentett tumormérettel, és 26%-a volt IV stádiumban.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt, amely a radiológiai vizsgálatok vagy a CA 125-szint által meghatározott betegség progresszió alapján vagy a protokoll által meghatározott tüneti romlás alapján a vizsgáló értékelésén alapult. Ezen kívül a CA 125 által meghatározott progresszió események cenzorálásával nyert adatok egy előre meghatározott elemzését, valamint a radiológiai vizsgálatok alapján meghatározott PFS-értékek egy független elemzését is elvégezték. A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 15 mg/kg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában (CPB15+). Nem észleltek klinikailag jelentős PFS javulást azoknál a betegeknél, akiknél a kemoterápiával kombinált bevacizumab-kezelést nem követte a bevacizumab monoterápia (CPB15).

A vizsgálat eredményének összefoglalása a 16. táblázatban látható.

16. táblázat A GOG-0218 vizsgálat hatásossági eredményei

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

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

² Kontroll karhoz viszonyítva; stratifikált relatív hazard.

³ Egyoldalas lograng p-érték.

⁴ p-érték határ 0,0116

⁵ A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegek

⁶ A végső teljes túlélés elemzését akkor végezték, amikor a betegek 46,9%-a elhalálozott.

Előre meghatározott PFS elemzéseket végeztek 2009. szeptember 29-i adatzárással. Ezen előre meghatározott elemzések eredményei a következők szerint alakultak:

- A vizsgáló által értékelt PFS protokoll által meghatározott elemzése során (a CA-125-által meghatározott progresszió vagy a nem protokoll szerinti kezeléseket nem cenzorálták) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív hazard értéke 0,71 (95% CI: 0,61-0,83, egyoldalas lograng p-érték <0,0001) a CPP-karon a PFS medián értéke 10,4 hónap, míg a CPB15+-karon 14,1 hónap volt.
- A vizsgáló által értékelt PFS elsődleges elemzése során (CA-125 által meghatározott progresszió és a nem protokoll szerinti kezeléseket cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-

kar összehasonlításának stratifikált relatív házárd értéke 0,62 (95% CI: 0,52-0,75, egyoldalas lograng p-érték <0,0001); a CPP-karon a PFS medián értéke 12,0 hónap, míg a CPB15+-karon 18,2 hónap volt.

- A független értékelő bizottság által meghatározott PFS elemzése során (a nem protokoll szerinti kezelések cenzorálásával) a CPB15+- és a CPP-kar összehasonlításának stratifikált relatív házárd értéke 0,62 (95% CI: 0,50-0,77, egyoldalas lograng p-érték <0,0001); a CPP-karon a PFS medián értéke 13,1 hónap, míg a CPB15+-karon 19,1 hónap volt.

A betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján meghatározott alcsoport PFS analízisének összefoglalása a 17. táblázatban található. Ezek az eredmények a 16. táblázatban látható PFS analízis robusztusságát mutatják.

17. táblázat PFS¹ eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján a GOG-0218 vizsgálatban

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

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

² Jelentős reziduális betegséggel.

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

⁴ A kontroll karhoz képest.

BO17707 (ICON7)

A BO17707 egy fázis III, két-karú, multicentrikus, randomizált, kontrollós, nyílt vizsgálat volt, amelyben a bevacizumabbal kiegészített karboplatin és paklitaxel hatását elemezték FIGO I vagy IIA (3. fokozatú vagy csak világossejtes szövettani kép; n=142) vagy FIGO IIB – IV stádiumú (minden fokozat és szövettani típus, n=1386) epithelialis petefészek-, petevezeték- és primer peritonealis karcinómában szenvedő, műtetén átesett betegeknél (NCI-CTCAE v.3). Ebben a vizsgálatban a FIGO stádium beosztás 1988-as verzióját használták.

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

Összesen 1528 beteget randomizáltak egyenlő arányban az alábbi két karra:

- CP-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m²) 6 háromhetes cikluson keresztül
- CPB7,5+-kar: karboplatin (AUC 6) és paklitaxel (175 mg/m²) 6 háromhetes cikluson keresztül bevacizumabbal kiegészítve (7,5 mg/kg háromhetente) legfeljebb 12 hónapig (a bevacizumabbal a kemoterápia második ciklusában adták először, ha a kezelést a műtétet követő 4 héten belül elkezdték vagy a kemoterápia első ciklusában, ha a kezelést több mint 4 héttel a műtét után kezdték el).

A vizsgálatba bevásztott betegek többsége fehérbőrű volt (96%); a medián életkor 57 év volt mindkét kezelési karon, valamint a betegek 25%-a mindkét karon 65 éves vagy idősebb volt. A betegek körülbelül 50%-ának a vizsgálat megkezdésekor az ECOG PS pontszáma 1; 7%-ának az ECOG PS pontszáma 2 volt mindkét karon. A betegek többsége epithelialis petefészek karcinómában (87,7%), kisebb részük primer peritonealis karcinómában (6,9%) és petevezeték karcinómában (3,7%) vagy mindhárom különböző karcinóma típusban (1,7%) szenvedett. A betegek többsége FIGO III stádiumban (68% mindkét karon), kisebb részük FIGO IV stádiumban (13% és 14%), FIGO II stádiumban (10% és 11%) és FIGO I stádiumban (9% és 7%) volt. A betegek többségének mindkét karon karon (74% és 71%) a vizsgálat megkezdésekor rosszul differenciált (3. fokozatú) primer tumora volt. Az epithelialis petefészek karcinóma egyes hisztológiai altípusainak előfordulása hasonló volt a kezelési karok között; a betegek 69%-ának mindkét karon szerózus hisztológiai típusú adenokarcinómája volt.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) szerint értékelt PFS volt.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Az elsővonalban csak kemoterápiával (karboplatin és paklitaxel) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik 7,5 mg/kg bevacizumabot kaptak háromhetente kemoterápiával kombinálva, majd folyamatosan kapták a bevacizumabot monoterápiában 18 cikluson keresztül.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 18. táblázatban látható.

18. táblázat A BO17707 (ICON7) vizsgálat hatásossági eredményei

Progressziómentes túlélés		
	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)
Medián PFS (hónapok) ²	16,9	19,3
Relatív hazard [95% CI] ²	0,86 [0,75; 0,98] (p-érték = 0,0185)	
Objektív válaszarány ¹		
	CP (n=277)	CPB7,5+ (n=272)
Válaszarány	54,9%	64,7%
(p-érték = 0,0188)		
Teljes túlélés ³		
	CP (n=764)	CPB7,5+ (n=764)
Medián (hónapok)	58,0	57,4
Relatív hazard [95% CI]	0,99 [0,85; 1,15] (p-érték = 0,8910)	

¹ A vizsgálat megkezdésekor lemérhető nagyságú betegséggel bíró betegeknél

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

³ A végső teljes túlélés elemzése, 2013. március 31-i adatzárással, akkor készült, amikor a betegek kb. 46,7%-a elhalálozott.

A vizsgáló által értékelt PFS elsődleges elemzése 2010. február 28-i adatzárással azt mutatta, hogy a nem stratifikált relatív hazard 0,79 volt (95% CI: 0,68-0,91, kétoldalas lograng p-érték 0,0010); a medián PFS a CP-karon 16,0 hónap, míg a CPB7,5+-karon 18,3 hónap volt.

A betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján meghatározott alcsoport PFS analízisének összefoglalása a 19. táblázatban található. Ezek az eredmények a 18. táblázatban látható PFS analízis robusztusságát mutatják.

19. táblázat PFS¹ eredmények a betegség stádiuma és a tumorméret-csökkentő műtetet követő státusz alapján az BO17707 (ICON7) vizsgálatban

III stádiumú randomizált betegek optimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ^{2,3}		
	CP (n=368)	CPB7,5+ (n=383)
Medián PFS (hónapok)	17,7	19,3
Relatív hazard (95% CI) ⁴		0,89 (0,74, 1,07)
III stádiumú randomizált betegek szuboptimálisan csökkentett tumorméretű betegséggel ³		
	CP (n=154)	CPB7,5+ (n=140)
Medián PFS (hónapok)	10,1	16,9
Relatív hazard (95% CI) ⁴		0,67 (0,52, 0,87)
Randomizált betegek IV stádiumú betegséggel		
	CP (n=97)	CPB7,5+ (n=104)
Medián PFS (hónapok)	10,1	13,5
Relatív hazard (95% CI) ⁴		0,74 (0,55, 1,01)

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

² Jelentős reziduális betegséggel vagy anélkül.

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

⁴ A kontroll karhoz képest.

Kiújult petefészek karcinóma

A bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát a kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinóma kezelésében három fázis III vizsgálatban (AVF4095g, MO22224 és GOG-0213) elemezték különböző betegpopulációkban, különböző kemoterápiás rezsimek mellett.

- Az AVF4095g vizsgálat a karboplatinral és gemcitabinnel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte, melyet bevacizumab monoterápia követett, platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.
- GOG- 0213 vizsgálat a karboplatinral és paklitaxellel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte, melyet bevacizumab monoterápia követett, platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.
- Az MO22224 vizsgálat a paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta platina-rezisztens, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegeknél.

AVF4095g

Ez egy fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat (AVF4095g) volt,

amelyben a bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát vizsgálták kiújult, platina-érzékeny, epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedő betegeknek, akik nem kaptak először kemoterápiát a kiújult fázisban vagy a bevacizumab kezelést megelőzően. A vizsgálat összehasonlította a karboplatin és gemcitabin kemoterápiához hozzáadott, majd önállóan a monoterápiaként a progresszióig adagolt bevacizumab hatását, valamint az önmagában alkalmazott karboplatin és gemcitabin terápiát.

Csak azok a betegek kerültek beválasztásra a vizsgálatba, akik szövettanilag dokumentált petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális karcinómában szenvedtek és betegségük >6 hónappal a platina alapú kemoterápia után kiújult és akik nem részesültek kemoterápiában a kiújulást követően és akik a terápiát megelőzően nem kaptak bevacizumabot vagy más VEGF inhibitor vagy VEGF receptort célzó szert.

Összesen 484 beteget randomizáltak mérhető megbetegedéssel egyenlő arányban:

- Karboplatin (AUC4, 1.nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg placebóval kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit (3 hetente) önmagában adott placebo követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig
- Karboplatin (AUC4, 1.nap) és gemcitabin (1000 mg/m² 1. és 8. napokon) egyidejűleg bevacizumabbal (15 mg/kg 1. nap) kombinálva 3 hetente 6 cikluson keresztül legfeljebb 10 cikluson át, amit önmagában adott bevacizumab (15 mg/kg 3 hetente) követ, a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig.

Az elsődleges végpont a vizsgáló által a módosított RECIST 1.0 szerint értékelt progressziómentes túlélés volt. További végpontok voltak még: objektív válasz, objektív válasz időtartam, teljes túlélés és a biztonságosság. Az elsődleges végpontra vonatkozóan egy független felülvizsgálatot is végeztek.

A vizsgálat eredményeinek összefoglalása a 20. táblázatban található.

20. táblázat AVF4095 vizsgálat hatásossági eredményi

Progressziómentes túlélés				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat	
	Placebo+ K/G (n=242)	Bevacizumab + K/G (n=242)	Placebo+ K/G (n=242)	Bevacizumab + K/G (n=242)
<i>Nem protokoll szerinti kezelések nem cenzoráltak</i>				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazárd (95% CI)	0,524 [0,425, 0,645]		0,480 [0,377, 0,613]	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
<i>Nem protokoll szerinti kezelések cenzoráltak</i>				
Medián PFS (hónapok)	8,4	12,4	8,6	12,3
Relatív hazárd (95% CI)	0,484 [0,388, 0,605]		0,451 [0,351, 0,580]	
p-érték	< 0,0001		<0,0001	

Objectív válasz aránya				
	Vizsgáló értékelése alapján		Független felülvizsgálat alapján	
	Placebo+ K/G (n=242)	Bevacizumab + K/G (n=242)	Placebo+ K/G (n = 242)	Bevacizumab + K/G (n = 242)
Objektív választ mutató betegek %-a	57,4%	78,5%	53,7%	74,8%
p-érték	< 0,0001		< 0,0001	
Teljes túlélés				
	Placebo+ K/G (n=242)		Bevacizumab + K/G (n=242)	
Medián teljes túlélés (hónap)	32,9		33,6	
Relatív hazard (95%)	0,952 [0,771, 1,176]			
p-érték	0,6479			

A PFS alcsoport analízis az utolsó platina-terápia óta történt kiújulás függvényében a 21. táblázatban található összefoglalva.

21. táblázat Progressziómentes túlélés az utolsó platina-terápiától a kiújulásig eltelt idő függvényében

Az utolsó platina-terápiától a kiújulásig eltelt idő	Vizsgáló értékelése alapján	
	Placebo + K/G (n=242)	Bevacizumab + K/G (n=242)
6 - 12 hónap (n=202)		
Medián	8,0	11,9
Relatív hazard (95% CI)	0,41 (0,29 - 0,8)	
> 12 hónap (n=282)		
Medián	9,7	12,4
Relatív hazard (95% CI)	0,55 (0,41 – 0,73)	

GOG-0213

A GOG-0213 fázis III, randomizált, kontrolllos, nyílt elrendezésű vizsgálat a bevacizumab biztonságosságát és hatásosságát vizsgálta platina-érzékeny, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában szenvedő betegek kezelése során, akik a kiújult betegségükre korábban nem kaptak kemoterápiát. A korábbi angiogenezis-gátló terápia nem volt kizáró ok. A vizsgálat a karboplatin plusz paklitaxel mellé adott bevacizumabot, majd ezt követően a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig monoterápiában folytatott bevacizumab hatásosságát értékelte az önmagában alkalmazott karboplatin plusz paklitaxel kezeléshez képest.

Összesen 673 beteget randomizáltak egyenlően elosztva az alábbi két kezelési kar között:

- CP kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² intravénásan) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül.
- CPB kar: karboplatin (AUC5) és paklitaxel (175 mg/m² intravénásan) valamint egyidejűleg alkalmazott bevacizumab (15 mg/ttkg) 3 hetente, 6, de legfeljebb 8 cikluson keresztül, melyet bevacizumab monoterápia (15 mg/ttkg 3 hetente) követ a betegség progressziójáig, illetve elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig.

A legtöbb beteg mind a CP karon (80,4%), mind a CPB karon (78,9%) fehérbőrű volt. A betegek median életkora a CP karon 60,0 év, a CPB karon pedig 59,0 év volt. A betegek többsége (CP: 64,6%; CPB: 68,8%) 65 év alatti korcsoportba tartozott. Kiinduláskor mindkét kezelési karon a betegek többségének GOG PS pontszáma 0 (CP: 82,4%; CBP: 80,7%) vagy 1 volt (CP: 16,7%; CPB: 18,1%). A CP karon a betegek 0,9%-ánál, a CPB karon a betegek 1,2%-ánál jelentettek a kiinduláskor GOG PS 2-es pontszámot.

Az elsődleges hatékonysági végpont a teljes túlélés volt (OS). A fő másodlagos hatékonysági végpont a progressziómentes túlélés volt (PFS). Az eredményeket a 22. táblázat mutatja.

22. táblázat A GOG-0213 vizsgálat hatásossági eredményei táblázat

Elsődleges végpont		
Teljes túlélés (OS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medián túlélés (hónapok)	37,3	42,6
Relatív hazard (95% CI) (eCRF) ^a	0,823 [CI: 0,680, 0,996]	
p-érték	0,0447	
Relatív hazard (95% CI) (regisztrációs formanyomtatvány) ^b	0,838 [CI: 0,693, 1,014]	
p-érték	0,0683	
Másodlagos végpont		
Progressziómentes túlélés (PFS)	CP (n=336)	CPB (n=337)
Medián progressziómentes túlélés (hónapok)	10,2	13,8
Relatív hazard (95% CI)	0,613 [CI: 0,521, 0,721]	
p-érték	<0.0001	

¹ Végső elemzés

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

^a A relatív hazardot a vizsgálatba való beválasztást megelőző, eCRF (elektronikus Case Report Form) szerinti platina-mentes időintervallum hossza és a másodlagos tumorméret-csökkentő műtetet (Interval Debulking Surgery) követő Igen/Nem státusz (Igen=citoredukcióra randomizált vagy nem citoredukcióra randomizált; Nem=nem alkalmas vagy nem egyezett bele a citoredukcióba) alapján stratifikált Cox-féle proporcionális hazard modellek segítségével becsülték meg.

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

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, az OS javulását. A kemoterápiával kombináltan (karboplatin és paklitaxel), 15 mg/ttkg dózisban, 3 hetente, 6, legfeljebb 8 cikluson keresztül alkalmazott bevacizumab kezelés, melyet a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig bevacizumab monoterápia követett, az eCRF-ből származó adatok alapján klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a teljes túlélés tekintetében a csak karboplatin és paklitaxel kezeléssel összehasonlítva.

MO22224

Az MO22224 vizsgálat a kemoterápiával kombinált bevacizumab hatásosságát és biztonságosságát értékelte platina-rezisztens, kiújult epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómában. A vizsgálat elrendezését tekintve egy nyílt, randomizált, kétkaros, fázis III vizsgálat volt a bevacizumab plusz kemoterápia (KT + BV) versus önmagában adott kemoterápia (KT) összehasonlítására.

A vizsgálatba összesen 361 beteget vontak be, akik a kemoterápiát (paklitaxel, topotekán vagy pegilált liposzómás doxorubicin (PLD)) vagy önmagában vagy bevacizumabbal kombinálva kapták:

- KT kar (önmagában kemoterápia):
 - Paklitaxel 80 mg/m² 1 órás intravénás infúzióban 4 hetente az 1., 8., 15. és 22. napon.
 - Topotekán 4 mg/m² 30 perces intravénás infúzióban 4 hetente az 1., 8. és 15. napon, vagy 1,25 mg/m²-es adag 30 perces infúzióban 3 hetente az 1-5. napokon.
 - PLD 40 mg/m² 1 mg/perc sebességű intravénás infúzióban 4 hetente az 1. napon. Az első ciklust követően a gyógyszer 1 órás infúzióban is lehetett adni.
- KT+BV kar (kemoterápia plusz bevacizumab):
 - A választott kemoterápiát 2 hetente intravénásan adott, 10 mg/ttkg dózisu bevacizumabbal kombinálták (vagy 15 mg/ttkg bevacizumabbal 3 hetente adva, ha 1,25 mg/m² dózisu, 3 hetente az 1-5. napokon adott topotekánnal kombinálva alkalmazták).

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknek epithelialis petefészek-, petevezeték- vagy primer peritonealis karcinómája az előző, legalább négyterápiás ciklusból álló platina-kezelés befejezése után 6 hónapon belül progrediált. A betegeknek legalább 12 hónapnál hosszabb várható élettartammal kellett rendelkezniük és nem kaphattak előzőleg sugárterápiát a has vagy a medence területére. A legtöbb beteg FIGO IIIC és IV stádiumú volt. A betegek nagy részének mindkét karon 0 volt az ECOG teljesítmény státusza (KT:56,4% vs KT+BV:61,2%). A betegek 38,7%-a illetve 5%-a a KT karon és 29,8%-a, ill 9,8%-a KT+BV karon ECOG 1 vagy ≥ 2 teljesítmény státuszú volt. Raszra vonatkozó információ a betegek 29,3%-ánál áll rendelkezésre, és majdnem minden beteg fehérbőrű volt. A betegek median életkora 61,0 (tartomány: 25-84) év volt. Az összes beteg közül 16 (4,4%) volt 75 éven felüli. A mellékhatások miatti kezelés felfüggesztések aránya 8,8% volt a KT karon és 43,6% a KT+BV karon (többnyire 2.-3. fokozatú mellékhatások miatt), és a felfüggesztésig eltelt medián időtartam a KT+BV karon 5,2 hónap volt, szemben 2,4 hónappal a KT karon. A nemkívánatos események miatt történt kezelésfelfüggesztések aránya a >65 éves betegek alcsoportjában 8,8% volt a KT karon és 50,0% a KT+BV karon. A PFS-re vonatkozó HR 0,47 (95% CI:0,35, 0,62) és 0,45 (95% CI:0,31, 0,67) volt a <65 éves, illetve ≥ 65 éves alcsoportokra vonatkozóan.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés, a másodlagos végpontok az objektív válaszarány és a teljes túlélés voltak. Az eredményeket a 23. táblázat mutatja.

23. táblázat Az MO22224 vizsgálat hatásossági eredményei

Elsődleges végpont		
Progressziómentes túlélés*		
	KT (n=182)	KT+BV (n=179)
Medián (hónapok)	3,4	6,7
Relatív hazárd (95% CI)	0,379 [0,296, 0,485]	
p-érték	<0,0001	
Másodlagos végpontok		
Objektív válaszarány**		
	CT (n=144)	CT+BV (n=142)
Objektív választ mutató betegek (%)	18 (12.5%)	40 (28.2%)
p-érték	0,0007	
Teljes túlélés (végső elemzés)***		
	KT (n=182)	KT+BV (n=179)
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,3	16,6
Relatív hazárd (95% CI)	0,870 [0,678, 1,116]	
p-érték	0,2711	

A táblázatban szereplő összes elemzés rétegzett elemzés.

* Az elsődleges elemzést 2011. november 14-i adatzárással végezték.

** Kiinduláskor mérhető betegséggel rendelkező randomizált betegek.

*** A teljes túlélés végső elemzését akkor végezték el, amikor a beválasztott betegek 73,7%-ának megfelelő 266 haláleset megfigyelésre került.

A vizsgálat teljesítette az elsődleges célkitűzést, a PFS javulását. Kiújult, platina-rezisztens betegségben a csak kemoterápiával (paklitaxel, topotekán vagy PLD) kezelt betegekkel összehasonlítva statisztikailag szignifikáns mértékben javult a PFS azoknál a betegeknél, akik a kemoterápiával kombinálva 2 hetente 10 mg/ttkg bevacizumabot kaptak (vagy 3 hetente 15 mg/ttkg-ot, ha a bevacizumabot 3 hetente az 1-5. napokon adott, 1,25 mg/m² dózisú topotekánnal kombinálva alkalmazták), majd folyamatosan kapták a bevacizumabot a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig. A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszokként elvégzett feltáró analízise valamennyi kohorszban (paklitaxel, topotekán és PLD) javulást mutatott bevacizumab hozzáadásával. Az eredmények a 24. táblázatban kerültek összefoglalásra

24. táblázat A PFS és teljes túlélés kemoterápiás kohorszontként végzett feltáró analízise

	KT	KT+BV
Paklitaxel	n=115	
Medián PFS (hónapok)	3,9	9,2
Relatív hazard (95%)	0,47 [0,31, 0,72]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,2	22,4
Relatív hazard (95% CI)	0,64 [0,41, 0,99]	
Topotekán	n=120	
Medián PFS (hónapok)	2,1	6,2
Relatív hazard (95% CI)	0,28 [0,18, 0,44]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	13,3	13,8
Relatív hazard (95% CI)	1,07 [0,70, 1,63]	
PLD	n=126	
Medián PFS (hónapok)	3,5	5,1
Relatív hazard (95% CI)	0,53 [0,36, 0,77]	
Medián teljes túlélés (hónapok)	14,1	13,7
Relatív hazard (95% CL) (95% CI)	0,91 [0,61, 1,35]	

Cervix-carcinoma

GOG-0240

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

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

- Paklitaxel 135 mg/m² 24 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénás infúzióban a 2. napon, 3 hetente; vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénás infúzióban a 2. napon, 3 hetente; vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénás infúzióban az 1. napon, 3 hetente.
- Paklitaxel 135 mg/m² 24 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénás infúzióban a 2. napon, plusz bevacizumab 15 mg/ttkg intravénás infúzióban a 2. napon, 3 hetente; vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénás infúzióban a 2. napon, plusz bevacizumab 15 mg/ttkg intravénás infúzióban a 2. napon, 3 hetente; vagy
Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és ciszplatin 50 mg/m² intravénás infúzióban az 1. napon, 3 hetente, plusz bevacizumab 15 mg/ttkg intravénás infúzióban az 1. napon, 3 hetente.
- Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és topotekán 0,75 mg/m² 30 perces intravénás infúzióban az 1–3. napon, 3 hetente.
- Paklitaxel 175 mg/m² 3 órás intravénás infúzióban az 1. napon és topotekán 0,75 mg/m²

30 perces intravénás infúzióban az 1–3. napon, plusz bevacizumab 15 mg/ttkg intravénás infúzióban az 1. napon, 3 hetente.

A vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknek perzisztáló, kiújuló vagy metasztatikus cervix squamosus sejtes carcinómájuk, adenosquamosus carcinómájuk vagy adenocarcinómájuk kuratív sebészi beavatkozásra és/vagy sugárterápiára nem volt alkalmas, és akik korábban nem kaptak bevacizumabot vagy más VEGF-inhibítort vagy VEGF-receptort célzó szert.

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

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

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés volt. A másodlagos hatásossági végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés és az objektív válaszarány. Az elsődleges elemzésből és az utánkövetési elemzésből származó eredményeket a bevacizumab-kezelés és a vizsgálati kezelések szerint a 25., illetve a 26. táblázat mutatja.

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

	Kemoterápia (n = 225)	Kemoterápia + bevacizumab (n = 227)
Elsődleges végpont		
Teljes túlélés – elsődleges elemzés⁶		
Medián idő (hónap) ¹	12,9	16,8
Relatív házárd [95%-os CI]	0,74 [0,58 – 0,94] (p-érték ⁵ = 0,0132)	
Teljes túlélés – utánkövetési elemzés⁷		
Medián idő (hónap) ¹	13,3	16,8
Relatív házárd [95%-os CI]	0,76 [0,62 – 0,94] (p-érték ^{5,8} = 0,0126)	
Másodlagos végpontok		
Progressziómentes túlélés – elsődleges elemzés⁶		
Medián progressziómentes túlélés (hónap) ¹	6,0	8,3
Relatív házárd [95%-os CI]	0,66 [0,54 – 0,81] (p-érték ⁵ < 0,0001)	
Legjobb teljes válaszarány – elsődleges elemzés⁶		
Reagálók (Válaszarány ²)	76 (33,8%)	103 (45,4%)
A válaszarányok 95%-os CI-értéke ³	[27,6% – 40,4%]	[38,8% – 52,1%]
Válaszarányok különbsége	11,60%	
A válaszarányok különbségének 95%-os CI-értéke ⁴	[2,4% – 20,8%]	
p-érték (khi-négyzet teszt)	0,0117	

¹ Kaplan–Meier-féle módszerrel becsült érték.

² Megerősített CR-t és PR-t, mint legjobb teljes választ mutató betegek száma és a betegek százalékos aránya. A százalékos arányt a vizsgálat megkezdésekor mérhető betegséggel rendelkező betegek száma alapján számították ki.

- ³ 95%-os CI az egymintás binomiális Pearson–Clopper-módszerrel meghatározott próbához.
⁴ A két arány közti különbségre Hauck–Anderson-módszerrel meghatározott közelítő 95%-os CI.
⁵ Lograng teszt (rétegzett).
⁶ Az elsődleges elemzést 2012. december 12-i adatzárással végezték, és ezt tekintették a végső elemzésnek.
⁷ Az utánkövetési vizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték.
⁸ A p-érték kizárólag leíró célzattal került feltüntetésre.

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

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

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

² Az utánkövetési vizsgálati elemzést 2014. március 7-i adatzárással végezték, az összes p-érték kizárólag leíró célzattal került feltüntetésre.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinómában, a vastagbél és a végbél adenocarcinómájában, tüdőcarcinómában (kissejtes és nem kissejtes carcinoma), vese- és vesemedence-carcinómában (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatosis, világossejtes sarcoma, mesoblasticus nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora), petefészek-carcinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejttumorok), petevezeték-carcinómában (kivéve rhabdomyosarcoma és csírasejttumorok), peritonealis carcinómában (kivéve blastomák és sarcomák), cervix-carcinómában és méhtestcarcinómában.

„High-grade” glioma

Nem figyeltek meg tumorelles aktivitást abban a két korábbi vizsgálatban, melyben összesen 30, 3 évesnél idősebb, relapszált vagy progresszív „high-grade” gliomában szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal és irinotekánnal (CPT-11). Nincs elegendő információ a bevacizumab biztonságosságának és hatásosságának meghatározásához újonnan diagnosztizált „high-grade” gliomában szenvedő gyermekeknél.

- Egy egykaros vizsgálatban (PBTC-022) 18, kiújuló vagy progresszív, nem a hídban elhelyezkedő „high-grade” gliomában (köztük 8 glioblastomában [WHO IV. fokozat], 9 anaplasztikus astrocytomában [III. fokozat] és 1 anaplasztikus oligodendrogliomában [III. fokozat]) szenvedő gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/ttkg) két hét különbséggel, majd bevacizumab és CPT-11 (125-350 mg/m²) kombinációjával kéthetente egyszer a progresszióig. Objektív radiológiai választ (részleges vagy teljes) nem tapasztaltak (MacDonald-kritériumok). Toxicitás és a mellékhatások között artériás hipertónia és kimerültség, valamint központi idegrendszeri ischaemia akut neurológiai deficittel fordult elő.
- Egy retrospektív, egyetlen intézmény betegeit magába foglaló sorozatban (2005-től 2008-ig)

12, relapszált vagy progresszív „high-grade” gliomában szenvedő (köztük 3 WHO IV. fokozat, 9 III. fokozat) gyermeket kezeltek bevacizumabbal (10 mg/ttkg) és irinotekánnal (125 mg/m²) kéthetente. Teljes válasz nem volt, 2 esetben részleges választ figyeltek meg (MacDonald-kritériumok).

Egy randomizált, II. fázisú, összesen 121, 3 éves vagy idősebb és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliomában (HGG) szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO25041) a betegeket műtétet követően sugárterápiával (RT) és adjuváns temozolomiddal (T) kezelték bevacizumab adása mellett vagy anélkül: 10 mg/ttkg 2 hetente intravénásan adva.

A vizsgálat elsődleges végpontjában, az eseménymentes túlélésben (EFS) nem mutatkozott szignifikáns javulás (a Központi Radiológiai Értékelő Bizottság (CRRC) értékelése alapján) a bevacizumab sugárkezelés és temozolomid (RT/T) mellé történő adásakor az önmagában alkalmazott RT/T terápiához képest (HR = 1,44; 95%-os CI: 0,90 – 2,30). Ezek az eredmények összhangban voltak a különféle szenzitivitási analízisekből, továbbá a klinikailag releváns alcsoportokból származó adatokkal. Az eredmények a másodlagos végpontok tekintetében (vizsgáló által megállapított EFS, valamint ORR és OS) is összhangban voltak, mert nem mutattak javulást a bevacizumab plusz RT/T kezelési kar esetében a csak RT/T karhoz képest.

A bevacizumab hozzáadása az RT/T terápiához nem mutatott klinikai előnyöket a BO25041 vizsgálat során a 60 értékelhető, újonnan diagnosztizált supratentorialis vagy infratentorialis cerebellaris vagy peduncularis „high-grade” gliomában (HGG) szenvedő gyermekkorú beteg esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati felhasználásra vonatkozó információk).

Lágyrész-sarcoma

Egy randomizált, II. fázisú, összesen 154, 6 hónapos vagy idősebb és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti, újonnan diagnosztizált, metasztatikus rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában szenvedő betegen végzett vizsgálatban (BO20924) a gyermekeket standard terápiával (IVADO/IVA indukciós kezelés helyi kezelés mellett vagy anélkül, melyet vinorelbin és ciklofoszfamid fenntartó kezelés követett) kezelték bevacizumabbal vagy anélkül (2,5 mg/ttkg hetente), a kezelés teljes időtartama megközelítőleg 18 hónap volt. A végleges elsődleges analízisnél az elsődleges végpontban, az EFS a független központi értékelés alapján nem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési csoport között, HR = 0,93 értékkel (95%-os CI: 0,61–1,41; p-érték = 0,72).

A független központi értékelés alapján az ORR-értékben mutatkozó eltérés 18% volt (CI: 0,6%–35,3%) a két kezelési csoport között annál a néhány betegnél, akik a vizsgálat megkezdésekor értékelhető tumorral rendelkeztek, és bármilyen helyi kezelést megelőzően bizonyított választ mutattak: a 75 betegből 27 (36,0%, 95%-os CI: 25,2%–47,9%) a kemoterápiás karon és a 63 betegből 34 (54,0%, 95%-os CI: 40,9%–66,6%) a bevacizumab + kemoterápia karon. Ebben a betegpopulációban a bevacizumab hozzáadása a kemoterápiához a teljes túlélés (OS) végső elemzésekor nem mutatott szignifikáns klinikai előnyt.

A BO20924 vizsgálat során a bevacizumab hozzáadása a standard terápiához nem mutatott klinikai előnyöket a 71 értékelhető, metasztatikus rhabdomyosarcomában vagy nem rhabdomyosarcoma lágyrész sarcomában szenvedő gyermekkorú (6 hónapos vagy annál idősebb, és 18 évesnél fiatalabb életkor közötti) beteg esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A nemkívánatos események előfordulásának gyakorisága, beleértve a 3. vagy magasabb súlyossági fokozatú nemkívánatos eseményeket és súlyos nemkívánatos eseményeket, hasonló volt a két kezelési csoport esetében. Egyik kezelési csoportban sem fordult elő halálos kimenetelű nemkívánatos esemény, a halálozás minden esetben a betegség progressziójával volt összefüggésbe hozható. Úgy tűnt, hogy a bevacizumab hozzáadása a standard kombinációs kezeléshez tolerálható volt ebben a gyermekkorú betegpopulációban.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A bevacizumabra vonatkozó farmakokinetikai adatok tíz klinikai vizsgálatból származnak, melyeket szolid tumoros betegek körében végeztek. A bevacizumabot mindegyik klinikai vizsgálatban intravénás infúzióban adták. Az első infúzió időtartama 90 perc volt, de az infúzió sebességét a tolerálhatóságtól tették függővé. A bevacizumab farmakokinetikája lineáris volt az 1–10 mg/ttkg dózistartományban.

Eloszlás

A centrális térfogat (V_c) jellemző értéke 2,73 l volt nők és 3,28 l férfiak esetében, ami az IgG molekula és más monoklonális antitestek esetében leírt tartományon belül van. A perifériás térfogat (V_p) jellemző értéke 1,69 l volt nők és 2,35 l férfiak esetében, amikor a bevacizumabot daganatellenes szerekkel együtt adták. Testtömeg szerint korrigálva a férfiak V_c -értéke nagyobb volt (+ 20%), mint a nőké.

Biotranszformáció

A bevacizumab metabolizmusának értékelése nyulakon azt mutatta, hogy egyszeri intravénás adag ^{125}I -bevacizumab után a metabolikus profil hasonló a natív, VEGF-hez nem kötődő IgG molekula esetében várhatóhoz. A bevacizumab metabolizmusa és eliminációja hasonló az endogén IgG molekulához, vagyis elsődlegesen proteolitikus katabolizmus a szervezet egészében, beleértve az endothelsejteket is, és nem korlátozódik elsődlegesen a vesén és a májon át történő eliminációra. Az IgG-nek az FcRn-receptorhoz való kötődése eredményezi egyrészt a molekula védelmét a sejtszintű metabolizmussal szemben, másrészt a hosszú terminális felezési idejét.

Elimináció

A clearance értéke átlagosan 0,188 l/nap nők és 0,220 l/nap férfiak esetében. Testtömeg szerint korrigálva a férfi betegek bevacizumab clearance-értéke nagyobb volt (+ 17%), mint a nőké. A két-kompartment modell szerint az eliminációs felezési idő 18 nap egy átlagos nőbetegnél és 20 nap egy átlagos férfi betegnél.

Az alacsony albuminszint és magas tumortömeg általában jellemzik a betegség súlyosságát. A bevacizumab clearance-e körülbelül 30%-kal nagyobb volt azoknál a betegeknél, akiknek alacsony volt a szérum albumin szintjük és 7%-kal magasabb azoknál, akiknek nagyobb volt a tumortömegük, összehasonlítva egy jellemző beteggel, aki medián albuminszinttel és tumortömeggel rendelkezik.

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetén

A populációs farmakokinetikai tulajdonságokat felnőtteknél és gyermekeknél vizsgálták, hogy értékeljék a demográfiai jellemzők hatását. Felnőtteknél az eredmények nem mutattak jelentős, a bevacizumab farmakokinetikájában mutatkozó, életkortól függő különbségeket.

Vesekárosodás

A bevacizumab farmakokinetikáját vesekárosodott betegeken nem vizsgálták, mivel a vesének nincs lényeges szerepe a bevacizumab metabolizmusában és kiválasztásában.

Májkárosodás

A bevacizumab farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő betegeken nem vizsgálták, mivel a májnak nincs lényeges szerepe a bevacizumab metabolizmusában és kiválasztásában.

Gyermekek és serdülők

A bevacizumab farmakokinetikáját 152 gyermeknél, serdülőnél és fiatal felnőttél (7 hónaposától 21 éves korig, 5,9 kg-tól 125 kg-ig), 4 klinikai vizsgálatban értékelték egy populációs farmakokinetikai modell alkalmazásával. A farmakokinetikai eredmények azt mutatják, hogy a bevacizumab testtömegre normalizált (kisebb testtömegnél trendszerűen alacsonyabb expozíció) clearance-e és eloszlási térfogata hasonló volt a gyermekek és a fiatal felnőttek esetében. A testtömeg figyelembevétele mellett az életkor nem befolyásolta a bevacizumab farmakokinetikáját.

A bevacizumab farmakokinetikáját jól jellemezte az alkalmazott gyermekgyógyászati farmakokinetikai modell 70 betegnél (1,4–17,6 év közötti, 11,6–77,5 kg közötti) a BO20924 vizsgálatban és 59 betegnél (1–17 év közötti; 11,2–82,3 kg közötti) a BO25041 vizsgálatban. Azonos dózis mellett a bevacizumab-expozíció a BO20924 vizsgálatban általánosságban alacsonyabb volt, mint egy tipikus felnőtt beteg esetében. A BO25041 vizsgálatban a bevacizumab-expozíció hasonló volt egy tipikus felnőtt beteg esetében azonos dózis mellett tapasztalható expozícióhoz. A bevacizumab-expozíció mindkét vizsgálat esetében csökkenő tendenciát mutatott a testtömeg csökkenésével.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Közönséges makákó majmokon végzett, legfeljebb 26 hetes időtartamú vizsgálatokban physealis dysplasiát figyeltek meg nyílt növekedési lemezzel rendelkező fiatal állatokon, a várt átlagos humán terápiás szérumszintnél alacsonyabb bevacizumab szérumszinteknél. Nyulaknál a bevacizumab gátolta a sebgyógyulást a javasolt klinikai adagoknál kisebb adagok esetén. A sebgyógyulásra gyakorolt hatás teljes mértékben reverzibilisnek bizonyult.

Nem végeztek vizsgálatokat a bevacizumab mutagén vagy karcinogén hatására vonatkozóan.

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat állatokon a fertilitásra gyakorolt hatásra vonatkozóan. A női fertilitásra gyakorolt káros hatás azonban várható, mert az ismételt adagokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a petefészeki folliculusok érésének gátlását, a sárgatest csökkenését/hiányát és az ovarium és uterus egyidejű tömegcsökkenését figyelték meg, valamint csökkent a menstruációs ciklusok száma is.

A bevacizumab embriotoxikus és teratogén hatású volt nyulaknál. A megfigyelt hatások a következők voltak: anyai és magzati tömegcsökkenés, nagyobb számú felszívódott magzat és a specifikus makroszkópos és csontrendszeri magzati elváltozások nagyobb gyakorisága. Káros magzati elváltozásokat észleltek minden vizsgált adagnál, ezek közül a legkisebb adag kb. 3-szor magasabb átlagos szérumszintet eredményezett, mint emberben a 2 hetente adott 5 mg/ttkg adag. A forgalomba hozatal után megfigyelt magzati fejlődési rendellenességekre vonatkozó információk a 4.6 pontban (Termékenység, terhesség és szoptatás), valamint a 4.8 pontban (Nemkívánatos hatások, mellékhatások) találhatóak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Borostyánkősav
Dinátrium-edetát
Poliszorbát 80
Nátrium-hidroxid (a pH beállítására)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

A bevacizumab lebomlási profilja koncentrációfüggő volt, ha glükózoldattal (5%) hígították.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Injekciós üveg (bontatlan)

3 év.

Hígított gyógyszer

Felbontást követően, 9 mg/ml (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal történő hígítás után a hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása 2°C – 8°C-on tárolva legfeljebb 35 napig, 30°C-on vagy az alatt tárolva 48 óráig igazolt. Mikrobiológiai okokból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás közbeni eltartási idő hossza és az eltartás feltételei a felhasználó felelősségét képezik. Általában nem lehet 24 óránál hosszabb ideig 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten tárolni, kivéve, ha a hígítást kontrollált és validált aszeptikus körülmények között végezték.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

4 ml oldat dugóval (butilgumi) lezárt injekciós üvegben (I. típusú üveg), ami 100 mg bevacizumabot tartalmaz. 16 ml oldat dugóval (butilgumi) lezárt injekciós üvegben (I. típusú üveg), ami 400 mg bevacizumabot tartalmaz.

Egy csomagolási egység 1 db injekciós üveget tartalmaz.

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

Ne rázza fel az injekciós üveget!

A Zirabev-et egészségügyi szakembernek, az elkészített oldat sterilitásának biztosítása érdekében aszeptikus technikát alkalmazva kell elkészítenie. Steril tűt és fecskendőt kell használni a Zirabev elkészítéséhez.

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

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

Nem figyeltek meg inkompatibilitást a Zirabev és a poli(vinil-klorid)-ból vagy poliolefinből készült

infúziós zsákok és szerelékek között.

A Zirabev egyszer használatos gyógyszer, mivel a készítmény nem tartalmaz tartósítószert. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. február 14.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉSA GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals, LLC
1 Burtt Road
Andover
Massachusetts
01810
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
Zaventem
1930
BELGIUM

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zirabev 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
bevacizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg bevacizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz, borostyánkősav, dinátrium-edetát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db 4 ml-es injekciós üveg
100 mg/4 ml

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

Hígítás után intravénás felhasználásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt
betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1344/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRASSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMALISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

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

Zirabev 25 mg/ml steril koncentrátum
bevacizumab
iv felhasználásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zirabev 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bevacizumab

2. HATÓANYAGOK) MEGNEVEZÉSE

400 mg bevacizumab injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz, borostyánkősav, dinátrium-edetát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db 16 ml-es injekciós üveg
400 mg/16 ml

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

Hígítás után intravénás felhasználásra
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1344/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMALISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zirabev 25 mg/ml steril koncentrátum
bevacizumab
iv felhasználásra hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg/16 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zirabev 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz bevacizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

A Zirabev hatóanyaga a bevacizumab, ami egy humanizált monoklonális antitest (egy bizonyos típusú fehérje, amelyet normál esetben az immunrendszer termel, hogy a szervezetet megvédje a fertőzésektől és a rosszindulatú daganatoktól). A bevacizumab szelektíven kötődik egy fehérjéhez, az úgynevezett humán vaszkuláris endoteliális növekedési faktorhoz (VEGF), ami a vér- és nyirokerek belső falán található a szervezetben. A VEGF fehérje hatására érhalózat alakul ki a daganatban; ezek az erek juttatják el a daganathoz a tápanyagokat és az oxigént. Ha a bevacizumab kötődik a VEGF-hez, megakadályozza a tápanyagokat és az oxigént szállító vérerek kialakulását és növekedését a daganatban, és ezáltal megelőzi a daganat növekedését.

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

A Zirabev-et felnőtt betegeknél az áttétet adó emlődaganat kezelésére is alkalmazzák. Ha emlődaganatos betegek kezelésére használják, egy kemoterápiás gyógyszerrel, a paklitaxellel vagy kapecitabinnal kombinálják.

A Zirabev-et felnőtt betegeknél alkalmazzák az előrehaladott nem kissejtes tüdődaganat kezelésére is. A Zirabev-et platina-tartalmú kemoterápiával együtt alkalmazzák.

A Zirabev-et felnőtt betegeknél az előrehaladott nem kissejtes tüdődaganat kezelésére is alkalmazzák, amikor a daganatos sejtekben az epidermális növekedési faktor receptornak (EGFR) nevű fehérje specifikus mutációja áll fent. A Zirabev-et erlotinibbel kombinációban fogják alkalmazni.

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

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

Azoknál az előrehaladott hám eredetű petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a betegség kiújulása legalább 6 hónappal az utolsó platina tartalmú kemoterápiás kezelés után történt, a Zirabev karboplatinral és gemcitabinnal vagy karboplatinral és paklitaxellel kombinációban kerül alkalmazásra.

Azoknál az előrehaladott hám eredetű petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges hashártyadaganatban szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a betegség az utolsó platinát tartalmazó kemoterápiás kezelés után 6 hónapon belül újult ki, a Zirabev-et paklitaxellel, topotekánnal vagy pegilált liposzómás doxorubicinnel kombinálva alkalmazzák.

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

2. Tudnivalók a Zirabev alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Zirabev-et:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zirabev alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- Fontos, hogy Ön és kezelőorvosa feljegyezze a gyógyszer kereskedelmi nevét és gyártási tétel számát.
- Lehetséges, hogy a Zirabev fokozza a bélfal kilyukadásának veszélyét. Ha olyan betegsége van, ami gyulladást okoz a hasüregben (pl. divertikulitisz, gyomorfekély, kemoterápiát kísérő vastagbélgyulladás), beszélje meg kezelőorvosával.
- A Zirabev megnövelheti annak a kockázatát, hogy két szerv vagy ér között kóros kapcsolat vagy összeköttetés fejlődik ki. Amennyiben Ön fennmaradó, kiújuló vagy áttéteket adó méhnyakrákban szenved, megnövekedhet annak kockázata, hogy a hüvely és a bél valamely szakasza között összeköttetés alakul ki.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a vérzés kockázatát vagy a sebgyógyulási szövődmények előfordulását műtét után. Ha a közeljövőben műtéten fog átesni, ha nagyobb műtétje volt az elmúlt 28 napban, vagy ha a műtéti sebe még nem gyógyult be, nem kaphatja ezt a gyógyszert.
- A Zirabev megnövelheti a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben kialakuló súlyos fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha Önnél kilyukadt a bélfala vagy sebgyógyulási zavara volt.
- A Zirabev növelheti a magas vérnyomás előfordulását. Ha magas vérnyomása van, ami vérnyomáscsökkentőkkel nehezen kezelhető, beszéljen kezelőorvosával. Fontos, hogy a Zirabev-kezelés megkezdése előtt vérnyomását megfelelően beállítsák.

- Ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- Ez a gyógyszer fokozhatja a fehérjevizelés kockázatát, különösen, ha már magas vérnyomása is van.
- Megnövekedhet a vérrögök kialakulásának kockázata az artériájában (ez egy értípus), ha Ön 65 évesnél idősebb, ha cukorbeteg, vagy ha már előfordult, hogy vérrög képződött egy artériájában. Beszéljen kezelőorvosával, mivel a vérrögök szívinfarktust és agyi érkatasztrófát (agyvérzést) okozhatnak.
- A Zirabev a vénákban (ez egy értípus) is megnövelheti a vérrögök kialakulásának kockázatát.
- Ez a gyógyszer vérzést, különösen a rosszindulatú daganattal összefüggő vérzést okozhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek vagy családtagjainak vérzéssel kapcsolatos problémái vannak, vagy ha bármilyen okból vérhígító készítményt szed.
- Lehetséges, hogy a Zirabev vérzést okozhat az agyban vagy az agy körül. Konzultáljon kezelőorvosával, amennyiben az agyat érintő áttétes daganata van.
- Lehetséges, hogy a Zirabev megnöveli a vérzés kockázatát a tüdőben, ami a köhögést vagy a véres köpetet is magába foglalja. Feltétlenül beszéljen kezelőorvosával, ha ezen tünetek korábban is jelentkeztek.
- A Zirabev fokozhatja a szívgyengeség kialakulásának veszélyét. Fontos, hogy kezelőorvosa tudjon róla, ha valaha antraciklineket kapott (például doxorubicint, ami egy bizonyos típusú kemoterápia, amelyet egyes daganatok kezelésére alkalmaznak), mellkas-besugárzást kapott vagy szívbetegsége van.
- Ez a gyógyszer fertőzések kialakulását és a neutrofil sejtek (egyfajta vérsejt, amely a baktériumok elleni védelemben fontos) számának csökkenését okozhatja.
- A Zirabev túlérzékenységet (beleértve az anafilaxiás sokkot) és/vagy infúzióval kapcsolatos (a gyógyszer infúzióban történő beadásával összefüggő) reakciót okozhat. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert arról, ha korábban már tapasztalt olyan problémákat injekció beadása után, mint szédülés/ájulásérzet, légszomj, duzzanat vagy bőrkiütés.
- Egy ritka ideggyógyászati mellékhatást, a poszterior reverzibilis enkefalopátia szindrómát (PRES) összefüggésbe hoztak a bevacizumab-kezeléssel. Ha magas vérnyomással járó vagy magas vérnyomástól függetlenül jelentkező fejfájása, látásromlása, zavartsága vagy görcsrohamai vannak, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kérjük, beszéljen kezelőorvosával akkor is, ha a fenti megállapítások csak a múltban voltak érvényesek Önre.

Mielőtt Zirabev-et kap, illetve a Zirabev-kezelés alatt:

- ha fájdalmat érez, vagy érzett a szájában, fogaiban és/vagy állkapcsában, duzzadt vagy sebes a szája belülről, zsibbadtnak vagy nehéznek érzi az állkapcsát vagy meglazul egy foga, azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának.
- ha a szöveteket is érintő, úgynevezett invazív fogászati vagy szájsebészeti beavatkozás előtt áll, mondja el fogorvosának, hogy Zirabev-kezelést kap, különösen akkor, ha egyidejűleg vérbe adott injekcióban biszfoszfonát-kezelést is kap vagy korábban ilyet kapott.

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

Gyermekek és serdülők

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

A csontszövet elhalását (oszteonekrózis) jelentették az állkapocscsonton kívüli csontokban 18 évesnél fiatalabb, bevacizumabbal kezelt betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Zirabev

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

A Zirabev egyidejű alkalmazása egy másik, szunitinib-malát (vese- és gyomor-bélrendszeri daganat esetén írják elő) nevű gyógyszerrel súlyos mellékhatásokat okozhat. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a két gyógyszer ne kerüljön együttes alkalmazásra.

Közölje kezelőorvosával, ha platina vagy taxán alapú terápiában részesül tüdő- vagy áttétet adó emlődaganat kezelésére. Ezen terápiák Zirabev-vel történő együttes alkalmazása növelheti a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha sugárkezelésben részesült nemrégiben, vagy jelenleg is kezelés alatt áll.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Nem szabad ezt a gyógyszert terhesség alatt szedni. A Zirabev károsíthatja a magzatot, mivel meggátolja az újabb vérerek kialakulását. A kezelőorvos meg fogja beszélni Önrel, hogy milyen fogamzásgátló módszert alkalmazzon a Zirabev-kezelés alatt és még legalább 6 hónapig az utolsó adag Zirabev alkalmazása után.

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha terhes, ha a gyógyszerrel való kezelés alatt teherbe esik vagy ha gyermeket tervez a közeljövőben.

Nem szoptathatja csecsemőjét a Zirabev-kezelés alatt és még legalább 6 hónapig az utolsó adag Zirabev alkalmazása után, mert a készítmény hatással lehet a csecsemő növekedésére és fejlődésére.

A Zirabev károsíthatja a női fogamzóképeséget. További információért forduljon kezelőorvosához.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Zirabev nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény 3 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,15%-ának felnőtteknél.

Ez a készítmény 12,1 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,61%-ának felnőtteknél.

Az Ön testtömegétől és a Zirabev adagjától függően, Ön több injekciót is kaphat. Ezt különösen

meg kell fontolni, ha Ön alacsony nátriumtartalmú diétán van.

3. Hogyan kell alkalmazni a Zirabev-et?

Adagolás és a beadás gyakorisága

A Zirabev szükséges adagja az Ön testtömegétől és a kezelendő daganat típusától függ. Az ajánlott adag 5 mg, 7,5 mg, 10 mg vagy 15 mg testtömeg-kilogrammonként. A kezelőorvos az Önnek megfelelő Zirabev-adagot fogja rendelni. 2 vagy 3 hetente egyszer fog Zirabev-kezelést kapni. Az infúziók száma attól függ, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre; ezt a kezelést mindaddig kaphatja, amíg a Zirabev gátolni képes a daganat növekedését. Kezelőorvosa ezt megbeszéli Önnel.

A beadás menete

A Zirabev egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. Az Önnek előírt adagtól függően a Zirabev-et tartalmazó injekciós üveg egy részét vagy teljes tartalmát az alkalmazás előtt felhígítják nátrium-klorid oldattal. Ezt a hígított Zirabev-oldatot a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja Önnek beadni intravénás infúzióban (vénába adagolt cseppek). Az első infúziót 90 perc alatt adják be Önnek. Amennyiben ezt jól tolerálja, a második infúzió 60 perc alatt beadható. A későbbi infúziókat már 30 perc alatt is be lehet adni.

A Zirabev-kezelést átmenetileg abba kell hagyni

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

A Zirabev-kezelést véglegesen abba kell hagyni

- ha súlyos magas vérnyomás lép fel, ami nem reagál a vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel történő kezelésre, vagy ha hirtelen nagyfokú vérnyomás-emelkedés lép fel,
- ha fehérféreg jelenik meg a vizeletében, ami testszerte vizenyővel jár együtt,
- ha a bélfala kilyukad,
- ha kóros, csőszerű összeköttetés vagy járat (sipoly) alakul ki a légcső és a nyelőcső között, a belső szervek és a bőr között, a hüvely és a bél valamely szakasza között, más, normálisan egymással összeköttetésben nem lévő szövetek között, melyet a kezelőorvos súlyosnak ítél,
- ha súlyos fertőzés alakul ki a bőrben vagy a bőr alatti mélyebb rétegekben,
- ha vérrög keletkezik az artériákban,
- ha vérrög keletkezik a tüdőerekben,
- ha bármilyen súlyos vérzés alakul ki.

Ha az előírtnál több Zirabev-t adtak Önnek

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

Ha kimarad a Zirabev egy adagja

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

Ha idő előtt abbahagyja a Zirabev alkalmazását

A Zirabev-kezelés befejezése leállíthatja a daganat növekedésére kifejtett hatást. Ne hagyja abba a Zirabev-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

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

Az alábbi mellékhatásokat figyelték meg, amikor a bevacizumabot kemoterápiával kombináltan adták. Ez nem feltétlenül jelenti azt, hogy ezeket a mellékhatásokat biztosan a bevacizumab okozta.

Allergiás reakciók

Ha allergiás reakció jelentkezik Önnél, azonnal mondja el kezelőorvosának vagy az egészségügyi személyzet egyik tagjának. A tünetek a következők lehetnek: nehézlégzés vagy mellkasi fájdalom. Előfordulhat, hogy a bőr kivörösödését, kipirulását vagy bőrkiütést, hidegrázást vagy borzongást, hányingert vagy hányást, duzzadást, szédülést, szapora szívverést és eszméletvesztést tapasztal.

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

Súlyos mellékhatások, melyek **nagyon gyakoriak** lehetnek (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- magas vérnyomás,
- zsibbadás vagy bizsergő érzés a kézben vagy a lábfejen,
- a sejtek számának csökkenése a vérben, beleértve a fertőzések leküzdését segítő fehérvérsejteket (ez lázzal járhat) és a véralvadásban szerepet játszó sejteket,
- gyengeségérzet és energiahány,
- fáradtság,
- hasmenés, hányinger, hányás és hasi fájdalom.

Súlyos mellékhatások, melyek **gyakoriak** lehetnek (10 beteg közül 1 beteget érinthet):

- bélperforáció,
- vérzés, ideértve a tüdővérzést is a nem kissejtes tüdődaganatban szenvedő betegeknél,
- vérrög okozta artériaelzáródás,
- vérrög okozta vénaelzáródás,
- tüdőerek vérrög okozta elzáródása,
- a láb vénáinak vérrög okozta elzáródása,
- szívelégtelenség,
- műtétet követő sebgyógyulási problémák,
- vörösség, hámlás, érzékenység, fájdalom vagy hólyagok kialakulása az ujjakon vagy a lábfejen,
- a vörösvértestek számának csökkenése a vérben,
- energiahány,
- gyomor- és bélbetegség,
- izom- és ízületi fájdalom, izomgyengeség,
- szomjúságérzéssel és/vagy csökkent vagy sötét vizelet ürítésével járó szájszárazság,
- a szájat, a beleket, a tüdőt, a légutakat, az ivarszerveket és a húgyutakat borító nyálkahártya gyulladása,
- sebek a szájban és a szájüregből a gyomorba vezető csőben, amely fájdalmas lehet és nyelési nehézséget okozhat,
- fájdalom, mint pl. fejfájás, hátfájás, kismencedei fájdalom és a végbél területének fájdalma,
- helyi gennyfelhalmozódás,
- fertőzés, és főleg a vérben vagy a húgyhólyagban jelentkező fertőzés,
- az agy vérellátásának csökkenése vagy agyvérzés,
- álmoság,
- orrvérzés,

- szapora szívverés (pulzusszám-emelkedés),
- bélelzáródás,
- kóros vizelet leletek (fehérje a vizeletben),
- légszomj vagy alacsony oxigéntartalom a vérben,
- a bőr vagy a bőr mélyebb rétegeinek fertőzése,
- sipoly: kóros, csőszerű összeköttetés a belső szervek és a bőr vagy más, normálisan egymással összeköttetésben nem lévő szövetek között, beleértve a hüvely és a bél közötti összeköttetéseket méhnyakrákban szenvedő betegeknél,
- allergiás reakciók (ráutaló jelei lehetnek: légzési nehézség, arc vörösség, kiütés, alacsony vérnyomás vagy magas vérnyomás, alacsony oxigénszint a vérben, mellkasi fájdalom, vagy hányinger/hányás).

Súlyos mellékhatások, melyek **ritkák lehetnek** (1000 beteg közül 1 beteget érinthet):

- hirtelen kialakuló, légzési nehézséggel, duzzadással, szédüléssel, szapora szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel járó súlyos allergiás reakció (anafilaxiás sokk).

Súlyos mellékhatások, melyek gyakorisága **nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a bőr vagy bőr alatti mélyebb rétegek súlyos fertőzése, különösen, ha lyukak vannak a bélfalon vagy sebgyógyulási problémái vannak,
- negatív hatás a női fogamzóképeségre (a további ajánlásokat lásd a mellékhatások felsorolása alatti bekezdéseket),
- egy agyi megbetegedés, amely a következő tüneteket okozhatja: görcsrohamok, fejfájás, zavartság és látásromlás (poszterior reverzibilis enkefalopátiás szindróma [PRES]),
- tünetek, amelyek a normál agyi funkciók változására utalnak (fejfájás, látás megváltozása, zavartság vagy görcsök) és magas vérnyomás,
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio),
- a vesékben a nagyon kicsi erek (hajszálerek) elzáródása,
- rendellenesen magas vérnyomás a tüdőerekben, amely a szív jobb oldalának normálisnál erőteljesebb izomműködését eredményezi,
- az orrlyukakat elválasztó porclemez kilyukadása,
- a gyomor vagy belek kilyukadása,
- a gyomor vagy vékonybél nyálkahártyáján lévő nyílt seb vagy lyuk (ennek jelei a következők lehetnek: hasi fájdalom, puffadás érzés, fekete, kátrányszerű széklet vagy véres széklet és véres hányás),
- a vastagbél alsó részének vérzése,
- nem gyógyuló léziók az ínyn láthatóvá váló állkapocscsonttal, ezek a környező szövetek gyulladásával és fájdalmával együtt jelentkezhetnek (a további ajánlásokat lásd a mellékhatások felsorolása alatti bekezdéseket),
- az epehólyag falának kilyukadása (az általa okozott tünetek és jelek lehetnek: hasi fájdalom, láz és hányinger/hányás).

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

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

- székrekedés,
- étvágytalanság,
- láz,
- szemproblémák (beleértve a fokozott könnytermelést),
- változások a beszédben,
- változások az ízérzésben,
- orrfolyás,
- bőrszárazság, a bőr hámlása és gyulladása, a bőr elszíneződése,
- testtömeg-csökkenés,
- orrvérzés.

Gyakori (10 beteg közül 1 beteget érinthet), nem súlyos mellékhatások:

- a hang elváltozása és rekedtség.

A 65 évnél idősebb betegeknél a következő mellékhatások megjelenésének fokozott a kockázata:

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

A Zirabev ezenkívül a kezelőorvos által végzett laboratóriumi tesztekben is okozhat változásokat. Ezek a következők lehetnek: csökkent fehérvérsejtszám a vérben, elsősorban csökkent neutrofilszám (a fehérvérsejtek egyik fajtája, amely segít a fertőzések elleni védelemben); fehérje a vizeletben; a vér csökkent kálium-, nátrium- vagy foszforszintje (egy ásványi anyag); emelkedett vércukorszint; emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint (egy enzim); emelkedett szérum kreatininszint (egy vérvizsgálattal meghatározott fehérje annak ellenőrzése céljából, hogy megfelelő-e a veseműködése); csökkent hemoglobinszint (a vörösvérsejtekben található vérfesték, ami az oxigént szállítja), mely súlyos is lehet.

Fájdalom a szájban, fogban és/vagy állkapocsban, duzzanatok vagy sebek a szájban, zsibbadt vagy nehéz állkapocs, foglazulás. Ezek az állkapocscsont-károsodás (osztonekrózis) okozta panaszok és tünetek lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának és fogorvosának, ha ezek közül bármelyiket észleli.

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

A Zirabev a daganatos betegségek kezelésére lett kifejlesztve és gyártva a vérkeringésbe történő befecskendezés útján. Nem arra tervezték és készítették, hogy a szembe injekciózzák. Ezt az alkalmazási módot nem hagyták jóvá. Amikor a Zirabev-et közvetlenül a szembe adják be (nem jóváhagyott alkalmazás) a következő mellékhatások jelentkezhetnek:

- a szemgolyó fertőzése vagy gyulladása,
- a szem vörössége, apró részecskék vagy foltok a látótérben (üvegtesti homály), szemfájdalom,
- fényfelvillanások homályos látással kísérve, mely a látás egy részének elvesztéséhez vezet,
- megnövekedett szembelnyomás,
- vérzés a szemben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zirabev-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

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

Az infúziós oldatot hígítás után azonnal fel kell használni. Ha a gyógyszer nem kerül azonnal felhasználásra, az alkalmazás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó a felelős, amely általában nem lehet több, mint 24 óra 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten, kivéve ha a hígítást steril körülmények között végezték. Amennyiben a gyógyszer hígítását steril körülmények között végezték, a Zirabev stabilitása 2 °C – 8 °C között 30 napig, valamint további 48 órán keresztül 2 °C – 30 °C közötti hőmérsékleten megmarad.

Ne használja a Zirabev-et, ha a beadás előtt bármilyen szilárd részecskét, illetve az oldat elszíneződését észleli.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zirabev?

- A készítmény hatóanyaga a bevacizumab. A koncentrátum 25 mg bevacizumabot tartalmaz milliliterenként.
100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml-es injekciós üvegenként.
400 mg bevacizumabot tartalmaz 16 ml-es injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: szacharóz, borostyánkősav, dinátrium-edetát, poliszorbát 80, nátrium-hidroxid (a pH beállítására) és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont („A Zirabev nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Zirabev külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zirabev egy koncentrátum oldatos infúzióhoz. A koncentrátum átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy világosbarna folyadék, gumidugóval lezárt injekciós üvegben. Egy injekciós üveg 100 mg bevacizumabot tartalmaz 4 ml oldatban vagy 400 mg bevacizumabot 16 ml oldatban. A Zirabev csomagja egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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