

เอกสารกำกับยา

ไกเว็กซ์[®] (Gyvexia[®])

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

1.1 ชื่อยา: ไกเว็กซ์[®] (Gyvexia[®])

1.2 ความแรง: เบวาซิซูแมบ (Bevacizumab) 25 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

1.3 รูปแบบยา: น้ำยาปราศจากเชื้อ ใส่ถึงชุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน สารละลายเข้มข้นสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสำคัญ

2.1 ส่วนประกอบตัวยาสำคัญ: เบวาซิซูแมบ (Bevacizumab)

2.2 ปริมาณตัวยาสำคัญ:

ใน 1 ไวแอล (4 มิลลิลิตร) ประกอบด้วยตัวยา เบวาซิซูแมบ 100 มิลลิกรัม

ใน 1 ไวแอล (16 มิลลิลิตร) ประกอบด้วยตัวยา เบวาซิซูแมบ 400 มิลลิกรัม

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

รูปแบบยาสำหรับหลอดเลือดดำ: สารละลายเข้มข้นปราศจากเชื้อ สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้:

มะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย บริเวณไส้ตรง (colon) หรือทวารหนัก(rectum) ระยะแพร่กระจาย (Metastatic carcinoma):

ไกเว็กซ์[®] ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มฟลูออโรไพริดีน (fluoropyridine) มีข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย บริเวณไส้ตรงหรือทวารหนัก ระยะแพร่กระจาย

มะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย:

ไกเว็กซ์[®] ใช้ร่วมกับแพคิแทกซ์เซล (paclitaxel) เป็นยาในกลุ่มแรก (front-line) ในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย

ไกเว็กซ์[®] ใช้ร่วมกับยา แคเพ็คซิแทบิน (capecitabine) เป็นยาในกลุ่มแรก ในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ซึ่งต้องการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด กลุ่มแทกซ์เซน (taxanes) หรือกลุ่มแอนแทรไซคลิน (anthracyclines)

มะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ระยะลุกลาม (advanced) แพร่กระจาย หรือที่กลับเป็นซ้ำ (recurrent):

ไกเว็กซ์[®] ใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม (platinum-based) เพื่อใช้เป็นยาในกลุ่มแรกในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer แบบ non-squamous ระยะลุกลาม แพร่กระจาย ไม่สามารถตัดออกได้ หรือที่กลับเป็นซ้ำ

มะเร็งไต (renal cell cancer) ระยะแพร่กระจาย และ/หรือลุกลาม:

ไกเว็กซ์[®] ใช้ร่วมกับยาในกลุ่มอินเตอร์เฟอรอน อัลฟา-2เอ (interferon alpha-2a) เพื่อเป็นยาในกลุ่มแรกในการรักษาผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็งไต ระยะแพร่กระจาย และ/หรือลุกลาม

เนื้องอกสมองชนิดรุนแรง (Glioblastoma, ความรุนแรงระดับ 4 ตามองค์การอนามัยโลก WHO):

ไกเว็กซ์[®] ใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่ป่วยเป็นเนื้องอกสมอง ซึ่งกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับยาเทมโซลาไมด์ (temozolamide)

มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม (Epithelial ovarian cancer) มะเร็งเยื่อบุท่อนำไข่ (fallopian tube cancer) หรือ มะเร็งเยื่อบุช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (primary peritoneal cancer):

ไกวเว็ทเซีย® ใช้ร่วมกับยาแครโบแพลติน (carboplatin) และแพคิแทกซ์เซล ใช้เป็นยากลุ่มแรกในการรักษาผู้ป่วยใหญ่ที่เป็นมะเร็งรังไข่ ชนิดเยื่อหุ้ม เยื่อช่องท้องนำไข่ หรือมะเร็งเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ โดยอยู่ในระยะลุกลามตามเกณฑ์ของ International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages IIIB, IIIC และ IV

ไกวเว็ทเซีย® ใช้ร่วมกับยาแครโบแพลติน และเจ็มซิแทบิน (gemcitabine) สำหรับผู้ป่วยใหญ่ที่เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม เยื่อช่องท้องนำไข่ หรือมะเร็งเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ ที่มีการกลับเป็นซ้ำเป็นครั้งแรกซึ่งไวต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม และไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด และไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด เกินกว่า 2 สูตรการรักษา (regimen) มาก่อน และไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด กลุ่ม VEGF inhibitors มาก่อน

ไกวเว็ทเซีย® ใช้ร่วมกับยาแพคิแทกซ์เซล โทโพทีแคน (topotecan) หรือ เพ็กไจเลทิลโดxorubicin (pegylated liposomal doxorubicin) สำหรับรักษาผู้ป่วยใหญ่ที่เป็นมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม เยื่อช่องท้องนำไข่ หรือมะเร็งเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม และไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัด เกินกว่า 2 สูตรการรักษา (regimen) มาก่อน รวมถึงไม่เคยได้รับยาเบวาซิซูแมบ หรือยาเคมีบำบัด กลุ่ม VEGF inhibitors หรือ VEGF receptor-targeted agents มาก่อน

มะเร็งปากมดลูก ชนิดเรื้อรัง (persistent) กลับเป็นซ้ำ (recurrent) หรือระยะแพร่กระจาย:

ไกวเว็ทเซีย® ใช้ร่วมกับยาแพคิแทกซ์เซล และซิสแพลติน (cisplatin) หรือแพคิแทกซ์เซล และโทโพทีแคน ในการรักษาผู้ป่วยใหญ่ที่เป็นมะเร็งปากมดลูก ชนิดเรื้อรัง กลับเป็นซ้ำ หรือระยะแพร่กระจาย

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

มะเร็งลำไส้ใหญ่หรือลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย บริเวณไส้ตรงหรือทวารหนัก ระยะแพร่กระจาย

ขนาดยา**ไกวเว็ทเซีย®** ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยใหญ่ที่เป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ 5 หรือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 7.5 หรือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ทุก 3 สัปดาห์ ควรใช้ยารักษาไปจนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

มะเร็งเต้านม ระยะแพร่กระจาย: ขนาดยา**ไกวเว็ทเซีย®** ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 3 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรใช้ยารักษาไปจนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม แพร่กระจาย หรือที่กลับเป็นซ้ำ: ขนาดยา**ไกวเว็ทเซีย®** ที่แนะนำ คือ 7.5 หรือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ทุก 3 สัปดาห์ ร่วมกับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม จำนวนสูงสุด 6 รอบการรักษา (cycle) ตามด้วยการให้ **ไกวเว็ทเซีย®** เพียงอย่างเดียวจนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

มะเร็งไทรอยด์ระยะแพร่กระจาย และ/หรือลุกลาม: ขนาดยา**ไกวเว็ทเซีย®** ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 2 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรใช้ยารักษาไปจนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

เนื้องอกสมองชนิดรุนแรง (Glioblastoma, ความรุนแรงระดับ 4 ตามองค์การอนามัยโลก WHO): ขนาดยา**ไกวเว็ทเซีย®** ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 2 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรใช้ยารักษาไปจนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

มะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อหุ้ม เยื่อช่องท้องนำไข่ หรือมะเร็งเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ:

การรักษาเป็นกลุ่มแรก: ขนาดยา**ไกวเว็ทเซีย®** ที่แนะนำ คือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 3 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ร่วมกับแครโบแพลติน และแพคิแทกซ์เซล เป็นจำนวนสูงสุด 6 รอบการรักษา ตามด้วยการให้ **ไกวเว็ทเซีย®**

เซีย® เพียงอย่างเดียว จนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรคหรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้ หรือเป็นเวลาสูงสุด 15 เดือน

การกลับเป็นซ้ำซึ่งไวต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม: ขนาดยาไกเว็กเซีย® ที่แนะนำ คือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 3 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ร่วมกับแคริโบแพลติน และ เจ็มซิแทบิน เป็นจำนวน 6 รอบการรักษา ตามด้วยการให้ ไกเว็กเซีย® เพียงอย่างเดียวจนครบ 10 รอบการรักษา จนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

การกลับเป็นซ้ำซึ่งต้องต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลทินัม: ขนาดยาไกเว็กเซีย® ที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 2 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ ให้ร่วมกับแพคิแทกซ์เซล โทโพทีแคน หรือ เฟ็กไกลเลทิลโพโซมอลด็อกซีโซรubicin ทุกสัปดาห์จนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้ เมื่อให้ไกเว็กเซีย® ร่วมกับโทโพทีแคน (วันที่ 1 ถึง 5 ให้ทุก 3 สัปดาห์) ขนาดยาที่แนะนำ คือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว

มะเร็งปากมดลูก ชนิดเรื้อรัง กลับเป็นซ้ำ หรือระยะแพร่กระจาย: ให้ยาไกเว็กเซีย® ร่วมกับแพคิแทกซ์เซลและซิพลาทิน หรือแพคิแทกซ์เซล และโทโพทีแคน-ขนาดยาไกเว็กเซีย® ที่แนะนำ คือ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ให้ทุก 3 สัปดาห์ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ จนกว่าจะเกิดการลุกลามของโรค หรือจนกว่าจะเกิดความเป็นพิษที่ยอมรับไม่ได้

วิธีการให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำ

การหยดยาครั้งแรก: ให้หยดยานาน 90 นาที

การหยดยาครั้งต่อไป: ถ้าวินต่อการหยดยาครั้งแรกได้ดี การหยดยาครั้งที่สองให้ใช้เวลา 60 นาที และถ้ายังทนได้ การหยดยาครั้งต่อไป ควรใช้เวลาภายใน 30 นาที

การเตรียมยา:

ใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ เพื่อให้มั่นใจว่ายาดเตรียมที่ได้มีความปราศจากเชื้อ ควรตรวจสอบอนุภาคและการเปลี่ยนแปลงของสีโดยการมองด้วยตาเปล่า หากพบสิ่งผิดปกติให้ทำลายยา

คำนวณยาไกเว็กเซีย® ตามข้อบ่งใช้และน้ำหนักตัว ดูดยาออกจากขวดและเจือจางด้วยสารละลาย 0.9% โซเดียมคลอไรด์ (9 mg/ml sodium chloride) ในปริมาณที่ต้องการ ความเข้มข้นสุดท้ายของยาเบาซิชูแมบ ควรอยู่ในช่วง 1.4 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ถึง 16.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร

ห้ามผสมยากับสารละลายกลูโคส เนื่องจากพบความไม่เข้ากัน (incompatibility) เมื่อเจือจางด้วยสารละลายกลูโคส 5% ซึ่งขึ้นอยู่กับความเข้มข้น จึงไม่แนะนำให้ผสมกับสารละลายกลูโคส

ยานี้ปราศจากสารต้านจุลชีพ (preservatives) ดังนั้น เมื่อเจือจางแล้วควรใช้ทันที เก็บสารละลายในตู้เย็น (2-8 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 24 ชั่วโมงหลังจากเจือจาง เพื่อความคงตัวทางเคมี หากไม่สามารถนำไปใช้ทันที ผู้ใช้ต้องเก็บยาที่เตรียมแล้วไว้ในตู้เย็น 2-8 องศาเซลเซียส ยาที่ไม่ใช้แล้วควรกำจัดด้วยวิธีที่เหมาะสม

4.3 ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยาเบาซิชูแมบ หรือส่วนประกอบใดๆ ของยานี้
- ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ผลิตภัณฑ์จากเซลล์รังไข่ของสัตว์จำพวกหนูแฮมสเตอร์สายพันธุ์จีน หรือ recombinant human หรือ humanized antibodies
- ห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์
- ผลิตภัณฑ์นี้ไม่ได้ทำเพื่อฉีดเข้าในน้ำวุ้นตา (Intravitreal use)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

ผู้ป่วยภาวะไตเสื่อม: ยังไม่มีการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของเบวาซิซูแมบในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม

ผู้ป่วยภาวะตับเสื่อม: ยังไม่มีการศึกษาข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิผลของเบวาซิซูแมบในผู้ป่วยที่มีภาวะตับเสื่อม ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรที่มีแท็กซ์เซน และแอนแทรไซคลิน ภายใน 12 เดือน ไม่ควรได้รับยาเบวาซิซูแมบ ร่วมกับแคเพซิแทบีน

ไม่แนะนำให้ใช้ยา bevacizumab ร่วมกับ sunitinib เนื่องจากมีรายงานการเกิด microangiopathic hemolytic anemia

ภาวะภาวะแพะอาหารและลำไส้ทะลุ: อาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะภาวะแพะอาหารและลำไส้ทะลุ และถุงน้ำดีทะลุ ภาวะการอักเสบในช่องท้องอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะภาวะแพะอาหารและลำไส้ทะลุ เมื่อใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะแพร่กระจาย ดังนั้นควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรหยุดการรักษาอย่างถาวรในผู้ป่วยที่มีภาวะภาวะแพะอาหารและลำไส้ทะลุ

ภาวะทางเดินอาหาร-ช่องคลอดทะลุ: ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกระยะเรื้อรัง กลับเป็นซ้ำ หรือแพร่กระจายที่ได้รับการรักษาด้วยยาเบวาซิซูแมบ มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะช่องคลอดและส่วนใดส่วนหนึ่งของทางเดินอาหารทะลุ ผู้ที่เคยได้รับการฉายรังสีเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการเกิดภาวะทางเดินอาหาร-ช่องคลอดทะลุ

ภาวะทะลุนอกบริเวณภาวะแพะอาหารและลำไส้: ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะทะลุเมื่อได้รับการรักษาด้วยยาเบวาซิซูแมบ ควรหยุดการใช้ยาเบวาซิซูแมบอย่างถาวรในผู้ป่วยที่มีภาวะบริเวณท่อนและหลอดเลือดอาหาร หรือภาวะทะลุอื่นๆ ที่มีความรุนแรงระดับ 4 ควรพิจารณาหยุดการใช้ยาเบวาซิซูแมบกรณีเกิดภาวะทะลุระหว่างอวัยวะภายในนอกบริเวณทางเดินอาหาร

ภาวะแทรกซ้อนของการสมานแผล: ยาเบวาซิซูแมบอาจมีผลข้างเคียงกับกระบวนการสมานแผล รายงานภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนที่เส้นเลือดฝอยจนทำให้เสียชีวิต ไม่ควรเริ่มใช้ยาเบวาซิซูแมบหลังการผ่าตัดใหญ่อย่างน้อย 28 วัน หรือจนกว่าแผลผ่าตัดจะสมานกันอย่างสมบูรณ์ ควรหยุดยาเบวาซิซูแมบในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะแทรกซ้อนของการสมานแผลระหว่างได้รับยากลุ่ม monoclonal antibody ควรหยุดยาเบวาซิซูแมบในผู้ป่วยที่มีภาวะเนื้อเยื่อใต้ผิวหนังติดเชื้อ แบบรุนแรงและมีการอักเสบ กรณีเสียชีวิต พบรายงานค่อนข้างน้อย

ภาวะเลือดออก: ผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบ มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเกิดภาวะเลือดออก โดยเฉพาะภาวะเลือดออกที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอก ควรหยุดใช้ยาอย่างถาวรในผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกระดับ 3 หรือ 4 ระหว่างการรักษา (NCI-CTCAE v.3) ควรติดตามลักษณะและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกที่ระบบประสาทส่วนกลาง และควรหยุดยาเบวาซิซูแมบกรณีที่เกิดภาวะเลือดออกภายในสมอง ดังนั้น ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยภาวะ congenital bleeding diathesis ซึ่งมีความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด หรือได้รับการต้านแข็งตัวของเลือด เพื่อรักษาภาวะลิ่มเลือดหลุดหลุดเลือดก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาเบวาซิซูแมบ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำระหว่างรักษาด้วยยาเบวาซิซูแมบ ไม่พบว่ามีเลือดออกสูงกว่าหรือเท่ากับระดับ 3 เมื่อได้รับยาวาร์ฟาริน (warfarin)

ภาวะเลือดออกในปอด/ไอเป็นเลือด: ผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบ อาจมีความเสี่ยงร้ายแรง และบางครั้งอาจเสียชีวิตจากภาวะเลือดออกในปอด/ไอเป็นเลือด ไม่ควรใช้ยาเบวาซิซูแมบในผู้ป่วยภาวะเลือดออกในปอด/ไอเป็นเลือดที่มีเลือดแดงออกมากกว่าครึ่งช้อนชา

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): พบรายงานค่อนข้างน้อยในผู้ป่วยที่ได้ยาเบวาซิซูแมบ แล้วเกิดลักษณะและอาการแสดงของโรค PRES ซึ่งสามารถเกิดพร้อมกับลักษณะและอาการดังต่อไปนี้ เช่น อาการชัก ปวดศีรษะ สับสนทางจิต ปัญหาเกี่ยวกับสายตา หรืออาการตาบอดอันเนื่องมาจากความผิดปกติ ที่สมองที่เกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูง การยืนยันการวินิจฉัย PRES ด้วย magnetic resonance imaging (MRI) ในผู้ป่วยที่เป็น PRES ควรรักษาตามอาการ

ที่จำเพาะ ได้แก่ การควบคุมความดันโลหิตสูงร่วมกับการหยุดยาเบาซิชูแมบ แต่ยังไม่ทราบความปลอดภัยของการเริ่มรักษาด้วยยาเบาซิชูแมบใหม่ในผู้ป่วยที่เคยเป็น PRES

ความดันโลหิตสูง: พบอุบัติการณ์ของความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเบาซิชูแมบ จากข้อมูลความปลอดภัยทางด้านคลินิกพบว่าอุบัติการณ์ความดันโลหิตสูงอาจขึ้นอยู่กับขนาดยา ควรควบคุมความดันโลหิตสูงอย่างเพียงพอก่อนการเริ่มรักษาด้วยยาเบาซิชูแมบ และตรวจติดตามความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอระหว่างการรักษา ควรหยุดยาเบาซิชูแมบอย่างถาวร ถ้าไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตสูงได้ด้วยยาลดความดันโลหิตสูง หรือผู้ป่วยเกิดภาวะวิกฤตจากความดันโลหิตสูงหรือสมองเสื่อมเนื่องจากความดันโลหิตสูง

การมีโปรตีนในปัสสาวะ: ผู้ป่วยที่มีประวัติความดันโลหิตสูงอาจเพิ่มความเสี่ยงการมีโปรตีนในปัสสาวะ เมื่อรักษาด้วยยาเบาซิชูแมบ การมีโปรตีนในปัสสาวะอาจสัมพันธ์กับขนาดยา ควรตรวจติดตามการมีโปรตีนในปัสสาวะโดยแผนทดสอบปัสสาวะก่อนการรักษาและหลังการรักษา กรณีพบโปรตีนในปัสสาวะระดับ 4 (nephrotic syndrome) ควรหยุดยาเบาซิชูแมบอย่างถาวร

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง: การรักษาด้วยยาเบาซิชูแมบร่วมกับเคมีบำบัด เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะหลอดเลือดในสมองแตกหรืออุดตัน (cerebrovascular accidents, CVAs) ภาวะขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attacks, TIAs) และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarctions, MIs) ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเหล่านี้ และผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง เบาหวาน หรืออายุมากกว่า 65 ปี ควรหยุดใช้ยาถ้าผู้ป่วยมีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ: ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ รวมถึงภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอดระหว่างการรักษาด้วยยาเบาซิชูแมบ ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเรื้อรัง กลับเป็นซ้ำหรือระยะแพร่กระจายที่รักษาด้วยยาเบาซิชูแมบ ร่วมกับแพคิแทกซ์เซล และซิสแพลติน อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ ควรหยุดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำอยู่ในขั้นที่มีความเสี่ยงถึงแก่ชีวิต (เกรด 4) รวมถึงภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดในปอด และต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน ระดับ 3 หรือต่ำกว่า

ภาวะหัวใจล้มเหลว: มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะหัวใจล้มเหลวในการศึกษาทางคลินิก พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการแต่มีการลดลงของสัดส่วนการสูดออกอากาศออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย ไปจนถึงแสดงอาการภาวะหัวใจล้มเหลวที่จำเป็นต้องรักษา หรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน เช่น coronary artery disease หรือภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและติดเชื้อ: เพิ่มอัตราการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำแบบมีไขหรือการติดเชื้อที่มีหรือไม่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรง (รวมทั้งการเสียชีวิตบางกรณี) เหตุการณ์เหล่านี้พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดที่เป็นพิษต่อไขกระดูก ร่วมกับเบาซิชูแมบเปรียบเทียบกับกรที่ได้รับเคมีบำบัดเพียงลำพัง พบเหตุการณ์เช่นนี้ได้ในการใช้ร่วมกับยากลุ่มแพลทินัม หรือกลุ่มแท็กซ์เซนในการรักษา มะเร็งปอดชนิด NSCLC มะเร็งเต้านม (mBC) และการใช้ยาร่วมกับแพคิแทกซ์เซล และโทโททีแคน ในมะเร็งปากมดลูกเรื้อรัง กลับเป็นซ้ำ หรือระยะแพร่กระจาย

ปฏิกิริยาไวเกินหรือปฏิกิริยาจากการหยุดเข้าหลอดเลือดดำ: ผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงในการเกิดปฏิกิริยาไวเกิน หรือปฏิกิริยาจากการหยุดเข้าหลอดเลือดดำ ควรเฝ้าดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระหว่างและหลังจากให้ยาเบาซิชูแมบ เนื่องจากการหยุดยาประเภท humanized monoclonal antibody ทำให้เกิดปฏิกิริยาดังกล่าวได้ หากเกิดอาการดังกล่าวให้หยุดยาและให้ยาเพื่อรักษาตามอาการ ไม่จำเป็นต้องให้ยาล่วงหน้า (systematic premedication)

ภาวะความผิดปกติของกระดูกขากรรไกรแบบ Osteonecrosis of the jaw (ONJ): มีรายงานการเกิด ONJ ในผู้ป่วยมะเร็งที่รักษาด้วยยาเบาซิชูแมบ พบได้มากในผู้ที่ได้รับยาก่อนหรือได้รับยาร่วมกับยาฉีดกลุ่ม bisphosphonates ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิด ONJ ได้ จึงควรระมัดระวังการใช้ยาเบาซิชูแมบร่วมกับหรือต่อเนื่องกับยาฉีดกลุ่ม bisphosphonates กระบวนการผ่าตัดเกี่ยวกับฟันเป็นปัจจัยเสี่ยงเช่นกัน การตรวจและป้องกันสุขภาพช่องปากอย่างเหมาะสม ควรทำก่อนได้รับหรือขณะได้รับยาเบาซิชูแมบ ผู้ป่วยที่เคยได้รับหรือกำลังได้รับยาฉีดกลุ่ม bisphosphonates ควรหลีกเลี่ยง invasive dental procedures ถ้าเป็นไปได้

ความผิดปกติทางตา: การฉีด fractionated bevacizumab เข้าในน้ำวุ้นตา (intravitreal use) อาจทำให้เกิดตาบอดถาวร การอักเสบใน ลูกตาแบบปราศจากเชื้อ ผนังลูกตาชั้นกลางอักเสบ/วุ้นตาอักเสบ จอประสาทตาลอก เยื่อปิวจอประสาทตาลอก ความดันในลูกตาสูงขึ้น ภาวะเลือดออกใต้เยื่อตา ภาวะเลือดออกในวุ้นตา หรือเลือดออกในเรติน่า

ผลทางร่างกาย (Systemic effects) หลังจากการฉีดเข้าในน้ำวุ้นตา: ส่งผลให้ความเข้มข้นของ VEGF ในร่างกายลดลงเมื่อได้รับ anti-VEGF therapy อาการไม่พึงประสงค์ทางร่างกาย ได้แก่ ภาวะเลือดออกบริเวณที่ไม่ใช่ลูกตา และภาวะหลอดเลือดสมองแตก

การทำงานของรังไข่ล้มเหลว/ความสามารถในการมีลูก: เบวาซิซูแมบอาจทำให้ความสามารถในการมีลูกของเพศหญิงผิดปกติ ดังนั้น ผู้ป่วยเพศหญิงควรจะได้รับทราบถึงความเสี่ยง และโอกาสที่จะกระทบต่อความสามารถในการมีลูกก่อนใช้ยา

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

ยานี้อาจทำให้เกิดอันตรายร้ายแรงได้ ต้องใช้ภายใต้การควบคุมของแพทย์เท่านั้น

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

เบวาซิซูแมบอาจเพิ่มระดับ/ผลของสารต้านมะเร็ง (Anthracycline, ทางร่างกาย); Belimumab; อนุพันธ์ของ Bisphosphonate; Clozapine; Deferiprone; Sorafenib; Sunitinib

ระดับ/ผลของเบวาซิซูแมบอาจเพิ่มขึ้นได้โดย Dipyron; Sunitinib

เบวาซิซูแมบอาจลดระดับ/ผลของ BCG

มีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่าปริมาณยาในร่างกายโดยเฉลี่ยของแพคิเท็กซ์เซลไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อใช้ยาเบวาซิซูแมบร่วมกับแคโรโบแพลติน และแพคิเท็กซ์เซล ปริมาณยาแพคิเท็กซ์เซลในร่างกายหลังจาก 4 รอบการรักษา มีค่าลดลง ในผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกัน (ปริมาณแพคิเท็กซ์เซลในร่างกาย ณ วันที่ 63 มีค่าต่ำกว่าวันที่ 0) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับแคโรโบแพลติน และแพคิเท็กซ์เซล เพียงลำพัง (ปริมาณแพคิเท็กซ์เซลในร่างกาย ณ วันที่ 63 มีค่าสูงกว่าวันที่ 0)

อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง เบวาซิซูแมบ และแคโรโบแพลติน หรือ อินเตอร์เฟอรอน อัลฟา (interferon alfa) หรืออิริโนทีแคน (irinotecan) เป็นความสัมพันธ์แบบไม่น่าใช่ (unlikely)

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

จากกลไกการออกฤทธิ์ของยาเบวาซิซูแมบอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตถ้าใช้นี้ในสตรีมีครรภ์ ควรมีการคุมกำเนิดที่เพียงพอระหว่างการรักษาและเป็นเวลา 6 เดือน หรือนานกว่านั้น หลังจากได้ยาครั้งสุดท้าย เนื่องจากเบวาซิซูแมบมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน การรักษาด้วยเบวาซิซูแมบอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะการทำงานของรังไข่ล้มเหลวและความสามารถในการมีลูกบกพร่อง ยังไม่ทราบผลต่อการสืบพันธุ์ในระยะยาว

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่ทราบว่าเบวาซิซูแมบถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่ แต่สาร Immunoglobulins ถูกขับออกทางน้ำนม จึงคาดว่าเบวาซิซูแมบอาจอยู่ในน้ำนม เนื่องจากเบวาซิซูแมบมีแนวโน้มทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงต่อทารกที่ได้รับน้ำนม จึงไม่แนะนำให้ใช้นี้ในระหว่างให้นมบุตร เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของเบวาซิซูแมบยาวนานถึง 50 วัน (เฉลี่ย 20 วัน) ดังนั้นควรพิจารณาเมื่อจะเริ่มให้นมใหม่

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับซีและทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาผลต่อความสามารถในการขับชี่และทำงานกับเครื่องจักร อย่างไรก็ตาม มีรายงานอาการง่วงนอนและเป็นลมจากการใช้ยาเบวาซิซูแมบ ถ้าผู้ป่วยมีอาการเหล่านี้จะมีผลต่อการมองเห็นและสมาธิหรือความสามารถในการตอบโต้ ผู้ป่วยจึงไม่ควรขับรถและใช้เครื่องจักรจนกว่าอาการจะดีขึ้น

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ภาวะเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ (อาจเสียชีวิต) พบได้ 0.3% ถึง 3.2% ของผู้ป่วยที่ใช้ยาเบวาซิซูแมบในการศึกษาทางคลินิก ควรหยุดยา (อย่างถาวร) เมื่อเกิดภาวะภาวะเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ ผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกทุกคนที่มีภาวะภาวะเพาะอาหารและลำไส้ทะลุ เคยมีประวัติฉายรังสีบริเวณกระดูกเชิงกราน พบภาวะภาวะเพาะอาหารและลำไส้ทะลุในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ติดต่อ ยา ถึงแม้ว่าในการศึกษาจะไม่รวมผู้ที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้ใหญ่ (โดยการตรวจกระดูกเชิงกราน) การฝังลำไส้ (โดย CT สแกน) หรืออาการทางคลินิกที่แสดงภาวะอุดตันในลำไส้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเบวาซิซูแมบในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ อุบัติการณ์ส่วนใหญ่เกิดภายใน 50 วันของวันแรกที่รักษา ควรตรวจติดตามอาการต่างๆ ในผู้ป่วย (เช่น มีไข้ ปวดท้องร่วมกับท้องผูก และ/หรือคลื่นไส้/อาเจียน)

ภาวะเลือดออก: มีรายงานภาวะเลือดออกขั้นรุนแรงหรือเสียชีวิต ได้แก่ ไอเป็นเลือด เลือดออกในทางเดินอาหาร เลือดออกในระบบประสาทส่วนกลาง เลือดกำเดาไหล และเลือดออกในช่องคลอด (สูงถึง 5 เท่าถ้าได้รับยาเบวาซิซูแมบ) มีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกระดับ 3 ขึ้นไป อยู่ในช่วง 1.2 - 4.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบในการศึกษาทางคลินิก พบภาวะเลือดออกในปอดขั้นร้ายแรงหรือเสียชีวิต 31% (4/13) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด squamous cell และ 4% (2/53) ของผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด nonsquamous non-small cell ที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว (0% (0/32)) พบรายงานภาวะเลือดออกในสมอง (รวมภาวะเลือดออกระดับ 3-4) 4.9% (8/163) ของผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามะเร็งสมองด้วยยาเบวาซิซูแมบ

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด: ในการศึกษาทางคลินิก มีรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงระดับ 3 ขึ้นไป จำนวน 2.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว (0.8%) ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงในผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัดมีจำนวนสูงขึ้นในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป

การสमानแผล: การศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ระยะแพร่กระจาย พบปัญหาการสमानแผล และ/หรือภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออก รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงและเสียชีวิต จำนวน 15% (6/39) ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหรือในช่วง 60 วันแล้วใช้ยาเบวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับผู้ป่วยผ่าตัดในเวลาเดียวกันแต่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว (4% (1/25)) อุบัติการณ์การเกิดแผลฉีกในผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบมีจำนวนสูงกว่า (1 ต่อ 0.5%) ผู้ป่วยรายหนึ่งเกิดแผลฉีกภายใน 56 วันหลังจากได้รับยาเบวาซิซูแมบครั้งล่าสุด

ความดันโลหิตสูง: อุบัติการณ์ความดันโลหิตสูงขั้นรุนแรงมีจำนวนสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเบวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัด เปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับเคมีบำบัดอย่างเดียว ความดันโลหิตสูงระดับ 3 หรือ 4 เกิดขึ้นได้ 5-18% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบในการศึกษาทางคลินิก พบภาวะความดันโลหิตสูงได้บ่อยมากในผู้ป่วยที่มีประวัติความดันโลหิตสูง และอาจตอบสนองต่อยารักษาความดันโลหิตสูง ภาวะความดันโลหิตสูงเกิดได้บ่อยมากในผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบในขนาดสูง (เช่น 10 มก/กก)

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): มีรายงานการเกิด PRES โดยอาการอาจเกิดขึ้นตั้งแต่ 16 ชั่วโมงจนถึง 1 ปีหลังจากเริ่มรักษา อาการแสดง ได้แก่ ปวดศีรษะ ชัก สับสน ซึม มองไม่เห็น และ/หรือ รบกวนการมองเห็นหรือระบบประสาท

ภาวะโปรตีนในปัสสาวะ: มีรายงานอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะโปรตีนในปัสสาวะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบ ในการศึกษาทางคลินิก พบความรุนแรงของภาวะโปรตีนในปัสสาวะ ตั้งแต่ ไม่มีอาการทางคลินิกจนถึงมีอาการ

โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ภาวะโปรตีนปัสสาวะระดับ 3 หรือ 4 (พบโปรตีนมากกว่าหรือเท่ากับ 3.5 กรัมในปัสสาวะที่เก็บได้ใน 24 ชั่วโมง) เกิดขึ้น 0.7-7.4% ของผู้ป่วยที่ได้รับเบวาซิซูแมบสำหรับรักษามะเร็งลำไส้ มะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก หรือมะเร็งไต การศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มในผู้ป่วยมะเร็งไทรอยะแพร่กระจาย พบรายงานภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (ทุกระดับ) จำนวน 20% ของ ผู้ได้รับเบวาซิซูแมบ

ภาวะหัวใจล้มเหลว: มีรายงานภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบ พบการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย ผิดปกติระดับ 3 ขึ้นไป จำนวน 1% ในการศึกษาทางคลินิก กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา bevacizumab และ paclitaxel สำหรับมะเร็ง เต้านมระยะแพร่กระจายในการศึกษาแบบสุ่ม พบภาวะหัวใจล้มเหลวระดับ 3 หรือ 4 จำนวน 2.2% ในผู้ป่วยจำนวนนี้ที่เคยได้รับ ยากลุ่ม anthracycline มีอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้สูงขึ้น (3.8%) ยังไม่ทราบข้อมูลความปลอดภัยถ้าให้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่มี ภาวะการทำงานของหัวใจผิดปกติ

ปฏิกิริยาไวเกิน/ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือด: ปฏิกิริยาจากการหยุดยาเข้าหลอดเลือด (เช่น ความดันโลหิต สูง ความดันโลหิตสูงวิกฤต หายใจลำบาก ภาวะความอึดตัวของออกซิเจนต่ำ ปฏิกิริยาไวเกิน [ได้แก่ ปฏิกิริยาภูมิแพ้รุนแรง] เจ็บ หนาว อากาศตัวแข็ง ปวดศีรษะ เหงื่อออกมาก) อาจเกิดได้ในการหยุดยาครั้งแรก (ไม่บ่อย)

การทำงานของรังไข่ล้มเหลว: ในหญิงก่อนหมดระดูที่ได้รับยาเบวาซิซูแมบร่วมกับเคมีบำบัดกลุ่ม mFOLFOX (fluorouracil/oxaliplatin-based chemotherapy) พบอุบัติการณ์การทำงานของรังไข่ล้มเหลว (ไม่มีระดูเป็นเวลา 3 เดือนขึ้นไป) สูงถึง 34% เปรียบเทียบกับหญิงที่ได้รับ mFOLFOX อย่างเดียว (2%)

อาการผิดปกติทางตา : รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการฉีด fractionated bevacizumab เข้าในน้ำวุ้นตา ได้แก่ ตาบอดถาวร การอักเสบในลูกตาแบบปราศจากเชื้อ ผื่นลูกตาชั้นกลางอักเสบ/วุ้นตาอักเสบ จอประสาทตาลอก เยื่อหุ้มจอ ประสาทตาลอก ความดันในลูกตาสูงขึ้น ภาวะเลือดออกใต้เยื่อตา ภาวะเลือดออกในวุ้นตา หรือเลือดออกในเรติน่า

การใช้ยาในเด็ก:

ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของยาเบวาซิซูแมบในเด็กและวัยรุ่น อายุน้อยกว่า 18 ปี

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ:

ใช้ยาคด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไป ความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ภาวะลิ้มเลือดออก หลอดเลือดแดง และภาวะโปรตีนในปัสสาวะ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ได้แก่ อ่อนแรง หลอดเลือดที่อยู่ลึก อักเสบ ติดเชื้อในกระแสเลือด ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ กล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจล้มเหลว ท้องเสีย ท้องผูก คลั่ง ผอม เม็ดเลือดขาวต่ำ โลหิตจาง ภาวะขาดน้ำ โปแทสเซียมในเลือดต่ำ และโซเดียมในเลือดต่ำ

ร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานเป็นยาเดี่ยวและที่ใช้ร่วมกับเคมีบำบัด

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เบวาซิซูแมบ				
ระบบในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	อุบัติการณ์	อุบัติการณ์ของยา หลอก	อุบัติการณ์ของยาเปรียบเทียบ
พบบ่อย (>10%)				
หลอดเลือดหัวใจ	ความดันโลหิตสูง	12% ถึง 34%		6% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 14% (IFL); 9% (interferon alfa)
		5% ถึง 18%	2% (interferon	<1% (paclitaxel และ cisplatin

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เวนาซิซูแมบ					
ระบบในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	อุบัติการณ์	อุบัติการณ์ของยา หลอก	อุบัติการณ์ของยาเปรียบเทียบ	
		(เกรด 3/4)	alfa)	หรือ paclitaxel และ topotecan); 2% (IFL); 2% (FOLFOX4); <1% (PC); 1% (interferon alfa)	
	ความดันโลหิตต่ำ	7% ถึง 15%		7% (IFL)	
	ภาวะบวมที่ส่วนปลาย	15%		22% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)	
	ลิมเลือดอุดตัน	8% ถึง 10%		3% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)	
	ภาวะลิมเลือดอุดตัน หลอดเลือดดำ	21 (ใช้ร่วมกับยา รับประทานต้าน การแข็งตัวของ เลือด)			3% (IFL)
		5% ถึง 15% (เกรด 3/4)			3% ถึง 5% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 14% (IFL+placebo); 5% (chemotherapy); 3% (PC)
		8% ถึง 14%			10% (chemotherapy)
ระบบประสาท ส่วนกลาง	วิตกกังวล	17%		10% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)	
	เวียนศีรษะ	19% ถึง 26%		20% (IFL)	
	อ่อนเพลีย	33% ถึง 80%			75% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 27% (interferon alfa+placebo)
		4% ถึง 19% (เกรด 3/4)			10% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 13% (FOLFOX4); 13% (PC); 8% (interferon alfa+placebo)
	ปวดศีรษะ	22% ถึง 37%			13% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เววาซิซูแมบ				
ระบบในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	อุบัติการณ์	อุบัติการณ์ของยา หลอก	อุบัติการณ์ของยาเปรียบเทียบ
				topotecan); 19% (IFL+placebo); 16% (interferon alfa+placebo)
		3% ถึง 4% (เกรด 3/4)		0% (FOLFOX4); 1% (PC)
	ปวด	8% ถึง 62%		5% ถึง 55% (IFL+placebo)
		8% (เกรด 3/4)	5%	5% ถึง 8% (IFL+placebo)
	ปลายประสาทเสื่อม	17% ถึง 18%		7% ถึง 9% (FOLFOX4)
	การรับรสผิดปกติ	14% ถึง 21%		9% (IFL)
Dermatologic	ผมร่วน	6% ถึง 32%		26% (IFL)
	ผื่นแพ้ยา	>10%		
	มือและเท้าบวม	11%		5% (chemotherapy)
	ผิวหนังแห้ง	>10%		
ต่อมไร้ท่อ & การเผา ผลาญ	ภาวะขาดน้ำ	4% ถึง 10% (เกรด 3/4)		<1% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 5% (FOLFOX4)
	น้ำตาลในเลือดสูง	26%		19% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	อัลบูมินในเลือดต่ำ	16%		11% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	แมกนีเซียมในเลือดต่ำ	24%		15% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	โซเดียมในเลือดต่ำ	19%		10% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
		4% (เกรด 3/4)		1% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	การทำงานของรังไข่ ล้มเหลว	34%		2% (FOLFOX4)
	น้ำหนักลด	15% ถึง 21%		7% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 10% (IFL+placebo); 15% (interferon alfa+placebo)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เบวาซิซูแมบ				
ระบบในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	อุบัติการณ์	อุบัติการณ์ของยา หลอก	อุบัติการณ์ของยาเปรียบเทียบ
ทางเดินอาหาร	ปวดท้อง	50% ถึง 61%		55% (IFL+placebo)
		8% (เกรด 3/4)		5% (IFL+placebo); 5% (FOLFOX4)
	คลื่นผอม	35% ถึง 43%		30% (IFL); 31% (interferon alfa)
	ท้องผูก	40%		29% (IFL+placebo)
		4% (เกรด 3/4)		2% (IFL+placebo)
	ลดความอยากอาหาร	34%		26% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	ท้องเสีย	1% ถึง 34% (เกรด 3/4)	25%	3% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 25% (IFL); 13% (FOLFOX4)
		21%		16% (interferon alfa)
	อาหารไม่ย่อย	17% ถึง 24%		15% (IFL)
	ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร	19% ถึง 24%		6% (IFL)
	การอักเสบที่ชั้นเยื่อเมือก	13%		6% (chemotherapy)
	คลื่นไส้	12% (เกรด 3/4)		5% (FOLFOX4)
	เยื่อบุช่องปากอักเสบ	15% ถึง 32%		10% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 18% (IFL+placebo)
อาเจียน	47% ถึง 52%		47% (IFL)	
	11% (เกรด 3/4)		4% (FOLFOX4)	
ทางเดินปัสสาวะ	ปวดท้องน้อย	14%		8% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
		6% (เกรด 3/4)		1% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	โปรตีนในปัสสาวะ	4% ถึง 36% ^a		3% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 24% (IFL); 3%

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เววาซิซูแมบ				
ระบบในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	อุบัติการณ์	อุบัติการณ์ของยา หลอก	อุบัติการณ์ของยาเปรียบเทียบ
				(interferon alfa)
		≤7% (เกรด 3/4)		0% (PC); 0% (interferon alfa)
	ติดเชื้ในทางเดิน ปัสสาวะ	22%		14% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
		8% (เกรด 3/4)		6% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
ระบบเลือด & เนื้อ งอก	ภาวะเลือดออก	40%		
		≤7% (เกรด 3/4)		1% (FOLFOX4); <1% (interferon alfa)
		5% (CNS)		
		1% (CNS; เกรด 3/4)		
	เม็ดเลือดขาวต่ำ	37% (เกรด 3/4)		31% (IFL)
	เม็ดเลือดขาวชนิดลิม โฟไซต์ต่ำ	12%		5% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
		6% (เกรด 3/4)		3% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	เม็ดเลือดขาวชนิดนิว โทรฟิลต่ำ	12%		6% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
		27% (เกรด 4)		17% (paclitaxel และ caboplatin)
		8% to 27% (เกรด 3/4)	14%	4% ถึง 17% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan หรือ IFL (placebo); 14% (interferon alfa)
	ภาวะเลือดออกที่ปอด	4% ถึง 31% (ร้ายแรงหรือ เสียชีวิตจากภาวะ เลือดออกที่ปอด)		0% (chemotherapy)
	ติดเชื้	ติดเชื้	55% (ติด เชื้อ ที่ ท่อดูดของภาวะ ปอดอักเสบ หรือ แผลติดเชื้)	

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้เววาซิซูแมบ				
ระบบในร่างกาย	อาการไม่พึงประสงค์	อุบัติการณ์	อุบัติการณ์ของยา หลอก	อุบัติการณ์ของยาเปรียบเทียบ
		7% ถึง 14% (ร้ายแรง)		3% ถึง 7% (paclitaxel และ carboplatin)
อื่นๆ	ภาวะแทรกซ้อนของ แผลหลังผ่าตัด	1% ถึง 15% (รวมแผลฉีก)		4% (IFL)
ระบบประสาท กล้ามเนื้อ & กระดูก	ปวดหลัง	12%		6% (interferon alfa + placebo)
		6% (เกรด 3/4)		3% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
	ปวดกล้ามเนื้อ	19%		14% (interferon alfa)
	อ่อนแรง	10% (เกรด 3/4)		7% (IFL)
ไต	ซีรัมครีตินีนเพิ่มขึ้น	16%		10% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan)
ระบบหายใจ	หายใจลำบาก	25% ถึง 26%		15% (IFL)
	เลือดกำเดาไหล	17% ถึง 35%		1% (paclitaxel และ cisplatin หรือ paclitaxel และ topotecan); 10% (IFL+placebo); 4% (interferon alfa+placebo)
	เยื่อจมูกอักเสบ	3% ถึง >10%		0% (interferon alfa)
	ติดเชื้อที่ทางเดิน หายใจส่วนบน	40% ถึง 47%		39% (IFL)

^aค่ากลางของการเริ่มออกฤทธิ์: 5.6 เดือน; ค่ามัธยฐานของเวลาในการแก้ไข: 6.1 เดือน

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ขนาดยาสูงสุดที่ทดสอบในคน (20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมของน้ำหนักตัว ทางหลอดเลือดดำ ทุก 2 สัปดาห์) สัมพันธ์กับภาวะ
ไม่เกรนรุนแรงในผู้ป่วยหลายคน

การแก้ไขเมื่อเกิดความเป็นพิษ:

ไม่แนะนำให้ปรับลดขนาดยา

ควรหยุดใช้ยาชั่วคราวเมื่อเกิดปฏิกิริยาอย่างรุนแรงจากการหยุดยา หรือ

ควรหยุดใช้ยาชั่วคราวก่อนและหลังผ่าตัดอย่างน้อย 4 สัปดาห์ หรือ

ควรหยุดใช้ยาชั่วคราวหากเกิดภาวะโปรตีนปัสสาวะขึ้นปานกลางถึงรุนแรง หรือ

ควรหยุดใช้ยาชั่วคราวในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการรักษาทางการแพทย์

ควรหยุดใช้ยาถาวร เมื่อมีแผลฉีกหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนในการสมานแผลซึ่งต้องได้รับการรักษา หรือติดเชื้อแบคทีเรียที่
ผิวหนังชั้นลึก (necrotizing fasciitis) หรือเกิดรูหรือช่องผิดปกติในทางเดินอาหารและไม่ใช่ทางเดินอาหาร หรือภาวะทางเดิน
อาหารทะลุ หรือฝีภายในช่องท้อง หรือความดันโลหิตสูงขั้นวิกฤต หรือภาวะสมองเสื่อมจากความดันโลหิตสูง หรือภาวะเลือดออก

ขั้นร้ายแรง หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงขั้นรุนแรง หรือภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำถึงขั้นเสียชีวิต (เกรด 4) รวมถึงการอุดตันในปอด หรือ Nephrotic syndrome หรือ PRES

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

รหัส ATC: L01XC07

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา: สารต้านมะเร็ง

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

การให้เบวาซิซูแมบหรือมิวรีนแอนติบอดี (murine antibody) ซึ่งผลิตจากหนูที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งของคน ชนิดต่างๆ ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง การเจริญเติบโตของโรค ในระยะแพร่กระจายได้และลดการซึมผ่านของสารผ่านหลอดเลือดขนาดเล็ก

เบวาซิซูแมบ เป็นแอนติบอดีที่ผลิตโดยเทคนิคพันธุวิศวกรรม ซึ่งจับและต่อต้านกับสารกระตุ้นการเจริญเติบโตของผนังหลอดเลือดในคน (vascular endothelial growth factor (VEGF)) ป้องกันการจับกับตัวรับ Flt-1 และ KDR ที่ผนังหลอดเลือด VEGF ที่ทำให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่ เชื่อว่าการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดขนาดเล็กนี้ทำให้การเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อทั้งหมด ช้าลง รวมทั้งการแพร่กระจายของเนื้อร้าย

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เบวาซิซูแมบมีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 20 วัน เวลาที่คาดว่าจะถึงสภาวะคงที่คือประมาณ 100 วัน ผู้ป่วยชาย และผู้ที่มีก้อนเนื้อขนาดใหญ่กว่าค่ามัธยฐาน มีค่าการกำจัดยาเบวาซิซูแมบ สูงกว่า ผู้หญิงและผู้ที่มีก้อนเนื้อขนาดเล็กกว่า ค่ามัธยฐาน ตามลำดับ แม้ว่าจะไม่มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพต่ำกว่าเนื่องจากค่าการกำจัดยาที่สูงกว่าก็ตาม ยังไม่ทราบ ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาเบวาซิซูแมบและผลทางคลินิก

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก

หลังจากให้ยา**ไกเว็ทเซีย**[®] และยาต้นแบบ โดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือด สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง ที่ขนาดยาเป้าหมาย 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในลิงแสม พบว่าค่าระดับยาสูงสุดในซีรัมอยู่ใกล้กับช่วงสุดท้ายของการหยดยา เริ่มสังเกตเห็นการสะสมของ ระดับยาในวันที่ 25 ของการให้ยาซ้ำ อัตราส่วนการสะสมเฉลี่ย (RA_{AUC}) ของยา**ไกเว็ทเซีย**[®] และยาต้นแบบมีค่าคล้ายคลึงกัน คืออยู่ในช่วง 3.7-4.2 และ 3.0-3.1 ตามลำดับ

ไม่พบความแตกต่างทางเพศ ในการสัมผัสกับยา**ไกเว็ทเซีย**[®] และยาต้นแบบ จากค่า AUC_{0-72 h} และ C_{max} หลังจากให้ยา ครั้งเดียวและให้ยาซ้ำ

ในวันที่ 1 และ 25 ร่างกายได้รับยา**ไกเว็ทเซีย**[®] ในปริมาณที่ใกล้เคียงกับยาต้นแบบ (ค่า F_{rel} ของลิงตัวผู้ ประมาณ 88-107% และลิงตัวเมียประมาณ 89-128%)

ไม่พบการเสียชีวิตระหว่างทำการศึกษา พบการฟกช้ำบริเวณที่ให้ยาทั้งกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม ไม่พบอาการทางคลินิกจากการให้ยาทั้งยาทดสอบและยาต้นแบบ ไม่พบความแตกต่างในน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นระหว่างยาชีววัตถุคล้ายคลึงและยาต้นแบบ

ไม่พบความผิดปกติจากการทดสอบตา เมื่อจบการรักษา ไม่มีผลต่อพารามิเตอร์ทางคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

การศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์พบว่าการหนาขึ้นของเนื้อเยื่อในกระดุกต้นขาในสัตว์เพศผู้และเพศเมียที่ได้รับยา**ไกเว็ทเซีย**[®] และในต้นขาของตัวผู้ที่ได้รับยาต้นแบบ พบ Adrenal cortical eosinophilia ในสัตว์เพศผู้และเพศเมียที่ได้รับยา**ไกเว็ทเซีย**[®] และยาต้นแบบ

การลดจำนวนต่อมในมดลูกของสัตว์ตัวเมียที่ได้รับยา**ไกเว็ทเซีย**[®] หรือยาต้นแบบ ยังไม่ทราบความสัมพันธ์ของจำนวนต่อมที่ลดลงว่าสัมพันธ์ทางตรงหรือทางอ้อมกับการรักษา

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

อัลฟา, อัลฟา-เทรฮาโลสไดไฮเดรต (alpha, alpha-Trehalose dihydrate) โซเดียมฟอสเฟตโมโนเบสิกไฮเดรต (Sodium phosphate monobasic hydrate) โซเดียมฟอสเฟตไดเบสิกแอนไฮไดรอส (Sodium phosphate dibasic anhydrous) โพลีซอร์เบต 20 (Polysorbate 20) น้ำกลั่นสำหรับยาฉีด (Sterile water for injection)

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ห้ามผสมกับสารละลายกลูโคส เนื่องจากพบการสลายตัวตามความเข้มข้น เมื่อเจือจางด้วยสารละลายกลูโคส 5% จึงไม่แนะนำให้ผสมกับกลูโคส

6.3 อายุของยา

2 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ห้ามแช่แข็ง

เก็บไว้ออลไว้ในกล่องปิดสนิทเพื่อป้องกันแสง ห้ามเขย่า

เมื่อเปิดและเจือจางแล้วให้ใช้ทันที

หากไม่สามารถนำไปใช้ทันที ผู้ใช้ต้องเก็บยาที่เตรียมแล้วไว้ที่ 2-8 องศาเซลเซียส

ยาที่ไม่ใช้แล้วควรกำจัดด้วยวิธีที่เหมาะสม

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ขวดแก้วใส type 1 ขนาด 4 หรือ 16 มิลลิลิตร

เบวาชูแมบ 100 มิลลิกรัม/4 มิลลิลิตร และ 400 มิลลิกรัม/16 มิลลิลิตร

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

นำเข้าโดย บริษัท เอ็กเซลทิส (ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

(ผลิตโดย Sinergium Biotech S.A. เมืองบัวโนสไอเรส ประเทศอาร์เจนตินา

ปล่อยผ่านโดย mAbxience S.A.U. เมืองบัวโนสไอเรส ประเทศอาร์เจนตินา)

8. เลขทะเบียนตำรับยา

อยู่ระหว่างการขอขึ้นทะเบียน

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ฉบับร่าง

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

ฉบับร่าง